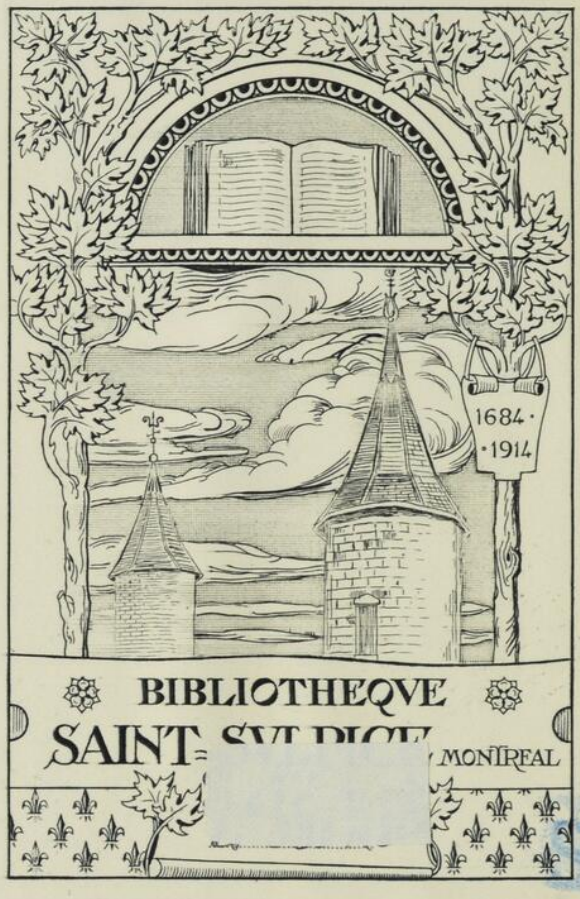

1684·
·1914
BIBLIOTHEQVE
SAINT-SVLPICE
MONTREAL

PER
L-38
3

Vol. 22 — N° 1
QUÉBEC
JANVIER 1957

LAVAL MÉDICAL

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE QUÉBEC

DIRECTION — FACULTÉ DE MÉDECINE, UNIVERSITÉ LAVAL, QUÉBEC.

SOMMAIRE

COMMUNICATIONS

Yves GOURDEAU..... L'URETÈRE ECTOPIQUE..... *page* 14

Jules HALLÉ, Lionel MONTMINY et Gérard PARADIS..... LE BRONCHOSCOPE UNIVERSEL DE FOURESTIER..... *page* 22

Jean SIROIS..... FISTULE ARTÉRIO-VEINEUSE CÉRÉBRALE OU EXOPHTALMIE PULSATILE..... *page* 25

Antonio MARTEL..... PRÉLUDINE (PHENMÉTRAZINE) DANS LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ..... *page* 45

BULLETIN MÉDICAL DE FRANCE

Maurice PESTEL..... UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE FRANÇAIS : LA ROVAMYCINE (SPIRAMYCINE)..... *page* 54

FORMATION PROFESSIONNELLE

Pierre JOBIN..... L'ENSEIGNEMENT DE LA MÉDECINE..... *page* 63

BIOCHIMIE EXPÉRIMENTALE

Louis BERLINGUET..... ACIDES AMINÉS ET PROTÉINES — SYNTHÈSES ET ANALYSES..... *page* 83

Béchique moderne



ROUCOL

Expectorant efficace - Frein des toux spasmodiques - Inhibiteur des manifestations allergiques - Calmant des muqueuses de la gorge.

SIROP AGRÉABLE AU GOÛT ET BIEN TOLÉRÉ

également...

ROUCOL *avec* **CODÉINE** (1 gr. à l'once)

flacons de 4 oz et 80 oz.

Plus d'un demi-siècle consacré à l'avancement des Sciences médicales et pharmaceutiques au Canada.

nouvelle présentation...

PHÉNERGAN
expectorant

pour

LA TOUX

LE RHUME

LA BRONCHITE

LA PHARYNGITE

LA COQUELUCHE

L'ASTHME

action analgésique locale

action broncho-dilatatrice

action dépressive sur le réflexe de la toux

5 mg. de PHÉNERGAN
10 mg. de chlorhydrate d'éphédrine
par 5 ml. (c. à thé)
dans un mélange bien équilibré

Agréable à prendre!

toujours au catalogue

PHÉNERGAN SIROP

Sédatif et Antihistaminique

DANS TOUTES LES INDICATIONS DU PHÉNERGAN
ET SPÉCIALEMENT EN PÉDIATRIE

Poulenc Limitée

8580 Esplanade, Montréal

LAVAL MÉDICAL

VOL. 22 *N° 1* *JANVIER 1957*

LA SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE QUÉBEC

1956

MEMBRES CORRESPONDANTS ÉTRANGERS

M. le professeur René CRUCHET, de Bordeaux.
M. le professeur Jean BRAINE, de Paris.
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 Alexandre BRUNSCHWIG, de New-York.

COMPOSITION DU BUREAU

Président :	M. le professeur Maurice GIROUX.
Vice-président :	M. le professeur Sylvio LEBLOND.
Secrétaire général :	M. le docteur Charles-A. MARTIN.
Trésorier :	M. le docteur Grégoire SAINT-ARNAUD.
Membres :	MM. les professeurs Chs-Auguste GAUTHIER et René SIMARD ; MM. les docteurs Arthur BÉDARD, Jean-Marie LEMIEUX et Alphonse PELLETIER.

197778

MEMBRES ÉMÉRITES

MM.	COUILLARD, Edgar,	à la Faculté de médecine.
	PAQUET, Albert,	à la Faculté de médecine.
	PETITCLERC, J.-L.,	à l'Hôtel-Dieu.

LISTE DES MEMBRES TITULAIRES ET ADHÉRENTS

MM.	ALLARD, Eugène,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	ALLEN, Marc,	à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
	AUDET, Jacques,	à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
	AUGER, Carlton,	à l'Hôtel-Dieu.
	AUGER, Gustave,	à l'Hôtel-Dieu.
	AUGER, Paul,	à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
	BEAUDET, Jean-Paul,	à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
	BEAUDET, Hector,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	BEAUDOIN, Jean-Luc,	à l'Hôtel-Dieu.
	BEAUDRY, Édouard,	à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
	BEAUDRY, Maurice,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	BEAULIEU, Émile,	à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
	BEAULIEU, Maurice,	à l'Hôpital Laval.
	BÉDARD, Arthur,	à l'Hôtel-Dieu.
	BÉDARD, Dominique,	à la Clinique Roy-Rousseau.
	BÉDARD, Lucien,	à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
	BÉLANGER, Claude,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	BÉLANGER, Maurice,	à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
	BERGERON, Georges-A.,	à la Faculté de médecine.
	BERGERON, Jacques,	à l'Hôpital Sainte-Foy.
	BERLINGUET, Louis,	à la Faculté de médecine.
	BLANCHET, Roméo,	à la Faculté de médecine.
	BONENFANT, J.-Ls,	à l'Hôtel-Dieu.
	BOUCHARD, Marcel,	à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
	BOUDREAULT, Gérard,	à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
	BOULANGER, Jacques,	à l'Hôpital Sainte-Foy.

MM. BOURGOIN, Louis, à la Clinique Roy-Rousseau.
BRISSON, F.-X., à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
BROCHU, Paul, à l'Hôpital Saint-François-d'Assise.
BRUNEAU, Joseph, à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.

CAOUETTE, Maurice, à l'Hôtel-Dieu.
CAOUETTE, Robert, à l'Hôtel-Dieu.
CAMPBELL, Maurice, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
CARBOTTE, Marcel, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
CARON, Sylvio, à la Clinique Roy-Rousseau.
CARON, Wilfrid, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
CAUCHON, Roland, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
CAYER, Lomer, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
CLAVEAU, Robert, à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
CLAVET, Marcel, à l'Hôtel-Dieu.
CÔTÉ, Chs-Égide, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
CÔTÉ, Jacques, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
CÔTÉ, Paul-Émile, à l'Hôpital Sainte-Foy.
COULOMBE, Maurice, à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
COULONVAL, Louis, à l'Hôtel-Dieu.
COUTURE, Jean, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.

DARCHE, Jean, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
DÉCHÊNE, Euclide, à l'Hôpital de la Crèche.
DELÂGE, Jean, à la Clinique Roy-Rousseau.
DELÂGE, Jean-Marie, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
DELÂGE, Maurice, à l'Hôpital Sainte-Foy.
DEMERS, F.-X., à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
DEMERS, Marc-André, à l'Hôpital Saint-François-d'Assise.
DENONCOURT, J.-Avila, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
DESCHÊNES, Jean-Paul, à l'Hôpital Laval.
DESMEULES, Roland, à l'Hôpital Laval.
DESROCHERS, Gustave, à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
DE ST-VICTOR, Jean, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
DESSUREAULT, Richard, à l'Hôpital Laval.

MM. DE VARENNES, Paul, à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
DION, Robert, à l'Hôpital Laval.
DORVAL, Chs-Henri, à l'Hopital Laval.
DROLET, Conrad, à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
DROUIN, Georges, à l'Hôpital de la Miséricorde.
DROUIN, Guy, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
DUCHAINE, Prime, à l'Hôpital de la Miséricorde
DUCHESNE, Pierre, à l'Hôpital de la Miséricorde.
DUFRESNE, Jean-Paul, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
DUGAL, Jean-Paul, à l'Hôtel-Dieu.
DUGAL, Louis-Paul, à la Faculté de médecine.
DUMOULIN, Pierre, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
DUPUIS-LADOUCEUR, Paule, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
DUPUIS, Pierre, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.

FISET, P.-Émile, à l'Hôpital Sainte-Foy.
FISHER, J.-C., à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
FOLEY, Roger, à la Faculté de médecine.
FORTIER, de la B., à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
FORTIER, Jean, à l'Hôpital Sainte-Foy.
FUGÈRE, Paul, à l'Hôtel-Dieu.

GAGNÉ, François, à la Faculté de médecine.
GAGNON, Fabien, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
GAGNON, Gérard, à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
GAGNON, Paul-M., à la Faculté de médecine.
GALIBOIS, Paul, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
GARANT, Oscar, à l'Hôtel-Dieu.
GAREAU, Paul-Émile, à l'Hôpital Laval.
GARNEAU, Robert, à la Faculté de médecine.
GAUMOND, Émile, à l'Hôtel-Dieu.
GAUTHIER, Chs-Auguste, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
GAUTHIER, G.-Thomas, à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
GAUTHIER, Vincent, à l'Hôpital Saint-François-d'Assise.
GAUVREAU, Léo, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.

MM. GÉLINAS, Guy, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
GENDRON, Philippe, à l'Hôtel-Dieu.
GERVAIS, Marcel, à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
GIGUÈRE, Alphonse, à l'Hôtel-Dieu.
GINGRAS, Rosaire, à la Faculté de médecine.
GIROUX, Maurice, à l'Hôpital Laval.
GOURDEAU, Yves, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
GOUIN, Jacques, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
GRANDBOIS, Jean, à l'Hôtel-Dieu.
GRAVEL, Joffre-A., à l'Hôtel-Dieu.
GRÉGOIRE, Jean, à la Faculté de médecine.
GRENIER, Jacques, à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
GROULX, Georges, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
GUAY, Marcel, à l'Hôtel-Dieu.
GUIMOND, Vincent, à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.

HALLÉ, Jules, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
HÉON, Maurice, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
HOUDE, Jacques, à l'Hôtel-Dieu.
HUDON, Fernando, à l'Hôtel-Dieu.

JACQUES, André, à l'Hôtel-Dieu.
JEAN, Clément, à la Faculté de médecine.
JOBIN, Jean-Baptiste, à l'Hôtel-Dieu.
JOBIN, Joachim, à l'Hôtel-Dieu.
JOBIN, Pierre, à la Faculté de médecine.
JOLICŒUR, Amyot, à l'Hôpital Sainte-Foy.

LACERTE, Jean, à l'Hôtel-Dieu.
LACHANCE, Wilfrid, à l'Hotel-Dieu de Chicoutimi.
LALIBERTÉ, Henri, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
LAMONTAGNE, A., à l'Hôpital Saint-François-d'Assise.
LAMOUREUX, Chs-Édouard, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
LANGLOIS, Marcel, à l'Hôpital Saint-François-d'Assise.
LAPERRIÈRE, Vincent, à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.

MM.	LAPOINTE, André,	à l'Hôtel-Dieu.
	LAPOINTE, Donat,	à l'Hôpital de la Crèche.
	LAPOINTE, Gaston,	à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
	LAPOINTE, Henri,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	LAROCHELLE, Jean-Louis,	à l'Hôtel-Dieu.
	LAROCHELLE, Napoléon,	à l'Hôtel-Dieu.
	LAROCHELLE, Paul,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	LARUE, Antoine,	à l'Hôpital de la Crèche.
	LARUE, G.-H.,	à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
	LARUE, Lucien,	à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
	LAURIER, Jean-Jacques,	à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
	LAVERGNE, J.-Nérée,	à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
	LAVOIE, Roland,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	LEBLAND, Jean-Baptiste,	à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
	LEBOND, Sylvio,	à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
	LEBLOND, Wilfrid,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	LECLERC, Ls-Philippe.	à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
	LEFEBVRE, Lucien,	à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
	LEMIEUX, Hector,	à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
	LEMIEUX, Jean-Marie,	à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
	LEMIEUX, Lionel,	à la Clinique Roy-Rousseau.
	LEMIEUX, Renaud,	à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
	LESAGE, Roger,	à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
	L'ESPÉRANCE, Alphonse,	à l'Hôpital Laval.
	L'ESPÉRANCE, Paul,	à l'Hôtel-Dieu.
	LESSARD, Camille,	à l'Hôpital Laval.
	LESSARD, Jean-Marc,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	LESSARD, Richard,	à l'Hôtel-Dieu.
	LESSARD, Robert,	à l'Hôtel-Dieu.
	LETARTE, François,	à l'Hôpital Saint-François-d'Assise.
	LÉTIENNE, Louis,	à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
	LEVASSEUR, Louis,	à l'Hôpital Saint-François-d'Assise.
	LOISELLE, Jean,	à l'Hôtel-Dieu.
	MARANDA, Émilien,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	MARCHAND, René,	à l'Hôpital de la Miséricorde.

MM. MARCOUX, Gendron, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
MARCOUX, Henri, à l'Hôtel-Dieu.
MAROIS, André à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
MARTEL, Antonio, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
MARTEL, Fernand, à la Faculté de médecine.
MARTIN, Charles-A., à la Clinique Roy-Rousseau.
MAYRAND, Gérald, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
MERCIER, Arthur, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
MICHAUD, Thomas, à l'Hôtel-Dieu.
MONTMINY, Lionel, à l'Hôpital Laval.
MOREAU, Alphonse, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
MORIN, Benoît, à l'Hôpital Saint-François-d'Assise.
MORIN, Eustace, à l'Hôpital Sainte-Foy.
MORIN, J.-Édouard, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.

NADEAU, Guy, à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
NADEAU, Honoré, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
NAUD, Robert, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.

PAGÉ, Robert, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
PAINCHAUD, C.-A., à la Clinique Roy-Rousseau.
PAINCHAUD, Paul, à l'Hôtel-Dieu.
PANNETON, André, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
PAQUET, Adrien, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
PAQUET, Berchmans, à l'Hôtel-Dieu.
PARADIS, Bernard, à l'Hôtel-Dieu.
PARADIS, Guy, à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
PARENT, Roger, à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
PATRY, Laurent, à la Clinique Roy-Rousseau.
PAYEUR, Léo, à l'Hôtel-Dieu.
PELLETIER, Alphonse, à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
PELLETIER, Émile, à l'Hôtel-Dieu.
PETTIGREW, Antoine, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
PICHETTE, Henri, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
PION, René, à la Clinique Roy-Rousseau.
PLAMONDON, Marc, à l'Hôtel-Dieu.

MM. PLAMONDON, Marcel, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
POLIQUIN, Paul, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
POTVIN, André, à l'Hôtel-Dieu.
POTVIN, A.-R., à l'Hôtel-Dieu.
POULIOT, Louis, à l'Hôpital Saint-François-d'Assise.

REID, Léonide, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
REINHARDT, Georges, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
RICHARD, Maurice, à l'Hôtel-Dieu.
RICHARD, Philippe, à l'Hôpital Laval.
RINFRET, Lucien, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
ROCHETTE, Paul, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
ROGER, Jean-Paul, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
ROULEAU, Yves, à l'Hôpital Saint-Michel-Archange.
ROUSSEAU, Jean, à l'Hôpital Sainte-Foy.
ROUSSEAU, Louis, à l'Hôpital Laval.
ROUSSEAU, Marie, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
ROY, François, à l'Hôtel-Dieu.
ROY, Ls-Ph., à l'Hôtel-Dieu.
ROYER, Louis, à l'Hôtel-Dieu.

SAINT-ARNAUD, Grégoire, à l'Hôtel-Dieu.
SAINT-PIERRE, Rosaire, à l'Hôpital Saint-Joseph, T.-R.
SAMSON, Eucharistе, à l'Hôtel-Dieu.
SAMSON, Mathieu, à la Clinique Roy-Rousseau.
SAMSON, Maurice, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
SAULNIER, Georges, à l'Hôtel-Dieu.
SAVARD, Lucien, à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
SCHERRER, Roland, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
SIMARD, Émile, à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
SIMARD, Ls-Ph., à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
SIMARD, René, à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
SIROIS, Jean, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
SYLVESTRE, Ernest, à l'Hôpital Laval.

TÉTREAULT, Adélard, à l'Hôpital Saint-Joseph, Trois-Riv.
THERRIEN, Richard, à l'Hôtel-Dieu.

MM.	THIBAUDEAU, Roland,	à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
	TREMBLAY, Gilles,	à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
	TREMBLAY, G.-W.,	à l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi.
	TREMBLAY, Léonidas,	à l'Hôpital Laval.
	TREMPE, Florian,	à l'Hôpital du Saint-Sacrement.
	TURCOT, Jacques,	à l'Hôtel-Dieu.
	TURCOT, Roland,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	TURCOTTE, Maurice,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	TURMEL, Jacques,	à la Clinique Roy-Rousseau.
	VACHON, Malcolm,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	VERGE, Willie,	à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.
	VERREAULT, J.-E.,	à la Faculté de médecine.

RÈGLEMENTS

de la

SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE QUÉBEC

Membres

La Société se compose de membres titulaires, de membres adhérents et de membres correspondants.

Peuvent devenir membres titulaires : les professeurs et les agrégés de la Faculté de médecine ; les chefs de Service dans les hôpitaux universitaires et les chefs de département à la Faculté de médecine.

Peuvent devenir membres adhérents : les assistants dans les Services hospitaliers et dans les laboratoires universitaires.

Les membres adhérents ne font partie de la Société que pendant la durée de leurs fonctions universitaires ou hospitalières.

Les membres correspondants sont élus parmi les notabilités médicales canadiennes et parmi les médecins et savants étrangers qui peuvent apporter à la Société une contribution utile ou qui ont des titres à sa reconnaissance.

Pour être élu membre de la Société, à quelque titre que ce soit, il faut :

1° Que le candidat soit proposé par écrit au Bureau de direction par un membre titulaire ;

2° Que sa candidature soit soumise aux membres de la Société lors d'une séance régulière ;

3° Que le candidat recueille la majorité des suffrages des membres présents à la séance suivante.

La qualité de membre de la Société se perd,

1° Par la démission ;

2° Par la radiation prononcée, pour motifs graves, par l'assemblée générale comprenant au moins la moitié des titulaires, à la majorité des deux tiers des membres présents ;

3° Par le refus de régler sa cotisation annuelle pendant deux années consécutives, un mois après avis du trésorier.

OFFICIERS

Le Bureau de la Société se compose d'un président, d'un vice-président, d'un secrétaire et d'un trésorier.

Le Conseil d'administration se compose des membres du Bureau et de cinq membres de la Société élus pour trois ans.

Ces derniers, de même que le secrétaire et le trésorier qui sont élus pour un an, sont indéfiniment rééligibles.

Le présient et le vice-président sont élus pour un an. Ils ne sont rééligibles qu'une fois.

COMITÉ DE NOMINATION

Le Comité de nomination est composé de trois membres, soit le président sortant de charge et deux anciens présidents.

Ce Comité est chargé de présenter une liste de candidats pour élection à l'Assemblée générale.

D'autre part, chaque groupe de dix membres, en règle avec la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Québec, et comprenant au moins trois membres titulaires, peut également présenter une liste de candidats à être soumise à l'élection, pourvu que cette liste parvienne au secrétaire, un (1) mois avant la date fixée pour l'assemblée générale de janvier.

RESSOURCES

Les ressources de la Société proviennent des cotisations et souscriptions de ses membres ; des dons et legs ; des subventions qui pourraient lui être accordées.

La cotisation annuelle, payable en janvier, est de $5. pour les membres titulaires et de $3, pour les membres adhérents.

Les membres reçus lors des séances d'octobre, novembre et décembre, ne sont pas sujets à la cotisation pour l'année courante.

La cotisation n'est pas exigée des professeurs émérites.

RÉUNIONS

A. — Une *assemblée générale* des membres de la Société se réunit au moins une fois l'an.

1° Pour entendre le rapport du Conseil d'administration sur la situation générale de la Société ;

2° Pour entendre le compte rendu, par le secrétaire, des travaux de la Société pendant le cours de l'année ;

3° Pour entendre le rapport du trésorier ;

4° Pour procéder à l'élection des officiers.

L'Assemblée générale des membres de la Société aura lieu à l'École de médecine.

B. — *Les séances.* En dehors de la période des vacances (juillet et août) les séances ont lieu tous les premier et troisième vendredis de chaque mois, sauf le premier vendredi de janvier et le Vendredi saint.

Les séances ont lieu soit à l'École de médecine, soit dans les hôpitaux universitaires.

On tient un procès-verbal des séances.

Ordre des séances

1° Lecture et adoption du procès-verbal ;

2° Discussion à propos du procès-verbal ;

3° Correspondance ;

4° Présentation de malades ;

5° Présentation des travaux.

Les séances ne doivent pas durer plus de deux heures.

A moins d'une autorisation préalable et exceptionnelle du président, quinze minutes seulement sont allouées pour chaque présentation ou communication.

La discussion consécutive à chaque présentation ou communication est limitée à cinq minutes.

Texte et résumé des communications

Le texte de toute communication faite devant la Société doit être déposé séance tenante entre les mains du secrétaire pour publication dans le *Laval médical.*

Un résumé succinct (une vingtaine de lignes) des travaux doit être annexé au texte intégral.

Ces formalités sont de rigueur absolue.

INVITÉS

Les membres de la Société médicale de Québec sont admis aux séances de la Société médicale des Hôpitaux universitaires.

PUBLICATIONS

Aucune communication ne peut être publiée au nom de la Société sans l'approbation du Bureau.

COMMUNICATIONS

L'URETÈRE ECTOPIQUE *

par

Yves GOURDEAU, F.R.C.S. (C),

chef du Service d'urologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus

L'implantation anormale de l'uretère présente à l'urologiste des problèmes intéressants. Elle entraîne souvent une pénible infirmité : l'incontinence urinaire et des infections urinaires résistantes dont la cause est difficile à déceler.

Sa rareté n'est que relative et la littérature mondiale en signale tout près de 200 cas (Moore, en 1948).

L'abouchement anormal de l'uretère est une conséquence de l'anomalie de migration de celui-ci. Normalement, il bourgeonne aux dépens de la portion distale du canal de Wolf tout près de son arrivée au sinus urogénital. Ce dernier prend de l'extension et absorbe cette partie du canal de Wolf où bourgeonne l'uretère qui se trouve maintenant implanté dans la nouvelle partie du sinus urogénital qui deviendra plus tard le trigone. La croissance plus active des lèvres supérieures et externes du

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 16 décembre 1955.

nouvel orifice du canal de Wolf sur le sinus éloigne les orifices urétéraux du canal (figure 1).

On comprend très bien que si la portion du canal de Wolf où bourgeonne l'uretère n'est pas absorbée dans le sinus urogénital, ou encore que si l'uretère bourgeonne en retard après cette absorption, il restera solidaire au canal de Wolf et en suivra la destinée : il s'abouchera dans les dérivés du canal. Le même sort attend un bourgeon urétéral plus haut situé dans les cas de bifidité urétérale complète, d'autant plus facilement qu'il peut éviter l'absorption par le sinus urogénital. Lorsqu'on

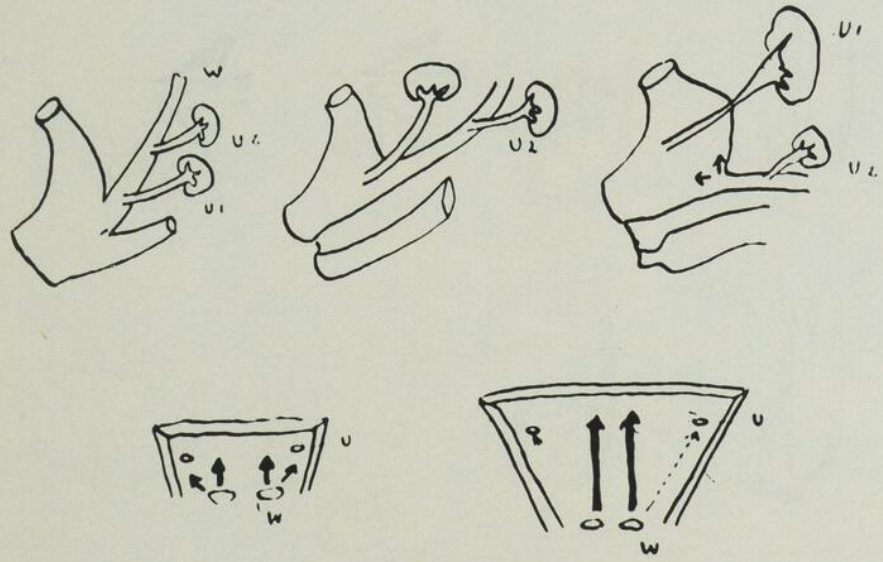


Figure 1.

connaît les dérivés du canal de Wolf, il est facile de deviner où pourra s'implanter un uretère ectopique qui lui est resté fidèle. L'implantation pourra se faire sur le trigone vers l'apex, dans l'urèthre prostatique, les canaux éjaculateurs, les canaux déférents et les vésicules séminales chez l'homme ; dans le trigone vers l'apex, à l'urèthre et dans les parois vaginales et au vestibule chez la femme par persistance du canal de Gartner, vestige Wolfien (figure 2). Ce canal est très près du vagin et sa paroi peut lâcher facilement au col où il est très mince ou dans la paroi vaginale si son orifice tarde à se former au vestibule.

OBSERVATION

Madame C.-M. L., fermière de 25 ans, se présente à l'hôpital pour une incontinence peu abondante, mais régulière nuit et jour. Malgré cette incontinence, elle a des mictions normales et abondantes. Elle prétend que ce trouble a augmenté depuis la naissance de son dernier enfant, âgé de 2 ans.

Les examens subjectifs et objectifs ne révèlent rien de particulier. Les urines sont normales. La formule sanguine est sans caractéristique.

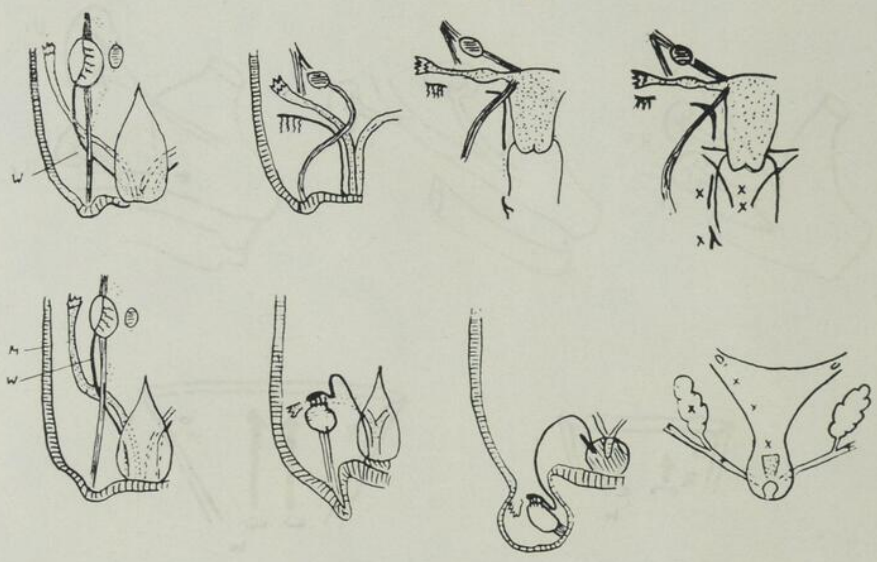


Figure 2.

La sédimentation est de trois mm après une heure. L'urographie intraveineuse montre une très bonne fonction à droite et une morphologie dans les limites de la normalité. Le rein est augmenté de volume dans son ensemble. A gauche, on ne peut voir le contour du rein mais il semble y avoir une légère sécrétion de la substance de contraste qui remplit de petits calices hypoplasiques et mal orientés (figure 3).

La cystoscopie, avec un cystoscope du type Brown Buerger, montre une vessie normale, sauf l'absence de l'hémitrigone gauche et de son orifice.

A ce moment de l'examen, nous avons les renseignements suivants : un rein droit en hypertrophie compensatrice, un rein gauche peu fonctionnel, apparemment hypoplasique et dépourvu d'orifice urétéral à l'endroit normal. Avec l'histoire d'incontinence congénitale, l'idée de la présence d'un abouchement ectopique à gauche nous vient normalement à l'esprit.

L'examen gynécologique est repris avec plus de succès. A l'aide d'un spéculum on peut voir, sur la paroi vaginale latérale, un orifice éjaculant, à intervalles réguliers, un liquide très légèrement teinté. Notons que, par chromocystoscopie, nous avions tenté de trouver cet orifice dans la vessie. L'orifice ectopique vaginal est de forme ovalaire et entouré d'une muqueuse normale et très souple. Il permet le passage d'une sonde urétérale n° 5 sur une longueur de six cm. Le cathéter bute au col utérin presque sur la ligne médiane postérieure et reste sous-muqueux jusqu'à cet endroit. Le liquide retiré par cette sonde a la composition suivante :

Albumine : néant ;
Sucre : néant ;
Réaction : alcaline ;
Densité : quantité insuffisante ;
Rares cellules urétérales ;
Quelques globules rouges ;
Pas de pus, ni de leucocytes, ni cylindres ;
Chlorures urinaires : 1,50g ‰ ;
Urée : 1,90g ‰.

En résumé, le produit d'une fonction très diminuée mais non pathologique.

Une injection rétrograde de diodrast monte facilement et révèle un uretère de calibre normal drainant un petit rein hypoplasique en insuffisance de rotation mais placé dans la fosse lombaire (figure 4).

L'insuffisance fonctionnelle de ce rein drainé par un uretère ectopique et la compensation à droite nous ont fait choisir la néphrectomie plutôt qu'une urétéro-cysto-néostomie.

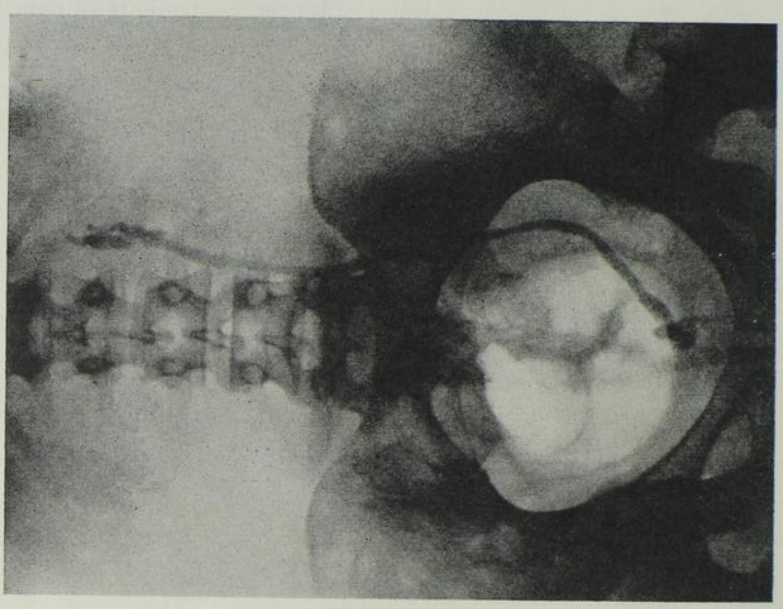


Figure 4.

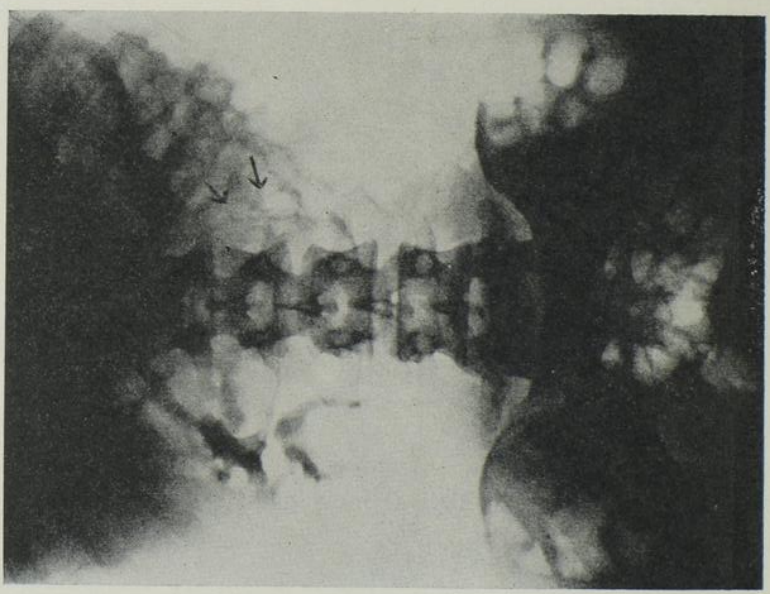


Figure 3.

Voici le rapport du pathologiste :

Le rein pèse sept grammes et mesure 4,5 cm de hauteur × 1,5 cm de largeur × 1 cm de diamètre ; sa surface est rouge foncé et lobulée. On trouve trois uretères qui se réunissent en un seul à environ deux cm de leur point d'origine et forment alors un seul tronçon.

A la coupe, on reconnaît le cortex et quelques pyramides. Il y a un petit kyste de six mm de diamètre. L'examen histologique révèle un rein présentant, en général, une structure sensiblement normale. A la pointe des pyramides, cependant, il y a des tubes collecteurs dilatés,

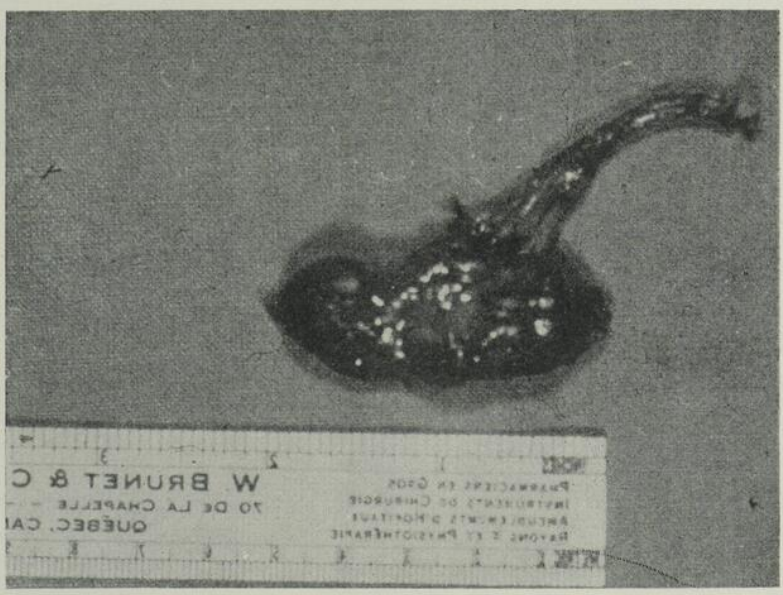


Figure 5.

revêtus d'un épithélium souvent stratifié et vacuolaire et séparés par un stroma conjonctif abondant, parsemé de petits faisceaux musculaires irréguliers. Il y a quelques travées lymphocytaires dans le parenchyme. Diagnostic : hypoplasie rénale et malformation pyélo-urétérale (figure 5).

DISCUSSION

Il s'agit ici, d'un cas dont le diagnostic était facile à faire. L'incontinence congénitale continuelle, entrecoupée de mictions normales, l'ab-

sence d'orifice à gauche dans la vessie et sa présence dans le vagin nous indiquaient le diagnostic. Mais ce n'est pas toujours aussi facile. Ce genre d'ectopie est très rare. Le plus souvent, la solution est compliquée.

Chez l'homme, par exemple, les dérivés du canal de Wolf sont tous au-dessus du sphincter strié et il n'y a jamais d'incontinence. Les symptômes sont ceux de l'infection et de la douleur ; ils nous entraînent facilement vers un diagnostic d'infection urinaire résistante.

Si l'uretère ectopique est unique de ce côté, il n'y a pas d'orifice au trigone et il n'est pas toujours facile à trouver à l'endoscopie, même après injection de colorant. On est plutôt tenté de conclure à une agénésie de ce côté si l'urographie intraveineuse ne décèle rien par suite d'insuffisance fonctionnelle.

On pense plus facilement à l'ectopie s'il s'agit d'un uretère surnuméraire drainant le segment supérieur d'une duplicité rénale. Il faut alors produire une preuve radiologique d'une bifidité urétérale complète avec un seul orifice urétéral dans la vessie.

Cette bifidité n'est pas toujours facile à prouver. On sait que dans la bifidité, l'uretère susceptible d'être ectopique draine la portion supérieure du rein. Cette portion, rendue peu fonctionnelle par la dilatation et l'infection, n'est pas vue à l'urographie et son orifice ectopique reste caché, presque introuvable. La présence du segment supérieur et de son uretère nous est révélée par une image d'empreinte sur le bloc pyélocaliciel ou encore par la présence d'un contour rénal supérieur assez important sans calice pour le drainer.

Chez la femme l'ectopie peut se trouver à l'urèthre, à la vulve et au vagin. L'abouchement n'est alors pas soumis à l'action du sphincter et l'incontinence est le symptôme cardinal : une incontinence continuelle avec des mictions normales. Ce caractère paradoxal ne se présente pas toujours d'une façon aussi tranchée. L'uretère ectopique très dilaté, peut agir comme réservoir et donner à l'incontinence un caractère intermittent. On a aussi signalé le cas d'une petite fille qui pouvait garder les urines dans son vagin par la contraction forcée de sa musculature périnéale, ce qui donnait l'image clinique d'une miction impérieuse. Les ectopies uréthrales risquent de passer pour une insuffisance sphincté-

rienne et leur orifice n'est pas toujours facile à mettre en évidence à l'endoscopie.

Il faut se rappeler que, chez la femme aussi, l'ectopie peut se trouver à l'apex du trigone, tout près du col vésical, et ne pas donner d'incontinence. Cette localisation avec un orifice anormal peut conduire à la stase et à l'infection. Elle serait plus fréquente qu'on le croit en général. Comme chez l'homme, la découverte d'un seul méat urinaire nous laisse penser que l'autre se termine ailleurs. Il faut aussi chercher l'abouchement d'un uretère surnuméraire décelé ou soupçonné à l'urographie.

Il faudrait retenir de tout cela que l'ectopie urétérale, dans toutes ses formes, n'est pas une éventualité si rare. Les formes qui ne donnent pas d'incontinence sont le plus souvent méconnues et sont probablement les plus fréquentes. La thérapeutique se résume à deux alternatives : faire une néphrectomie, ou une héminéphrectomie pour l'uretère surnuméraire, si la fonction n'est plus valable ; ou encore transplanter l'uretère ectopique par urétérocysto-néostomie si le rein mal abouché a conservé sa fonction.

Notons que nous avons négligé de parler des ectopies dans les trompes de Fallope ou dans l'utérus. Il s'agit de cas extrêmement rares dont l'explication embryologique se trouve dans la contiguïté des canaux de Wolf et de Muller. Il y aurait perforation du canal de Wolf dans le canal de Muller, l'ancêtre des trompes et de l'utérus.

BIBLIOGRAPHIE

1. BROCKIS, J. G., The development of the trigone of the bladder with a report of a case of ectopic ureter, *Brit. J. Urol.*, **24** : 193, 1952.
2. CAMPBELL, Pædiatric urology.
3. CAMPBELL, Urology.
4. COUVELAIRE, Précis de pathologie chirurgicale, t. 4.
5. MOORE, T., Ectopic openings of the ureter, *Brit. J. Urol.*, **24** : 3, 1952.
6. WILLIAMS, D. T., The ectopic ureter diagnostic problems, *Brit. J. Urol.*, **24** : 253, 1952.

LE BRONCHOSCOPE UNIVERSEL DE FOURESTIER

Commentaires sur un film présenté à la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Québec [1]

par

Jules HALLÉ, Lionel MONTMINY et Gérard PARADIS

du Service de bronchoscopie de l'Hôpital Laval

Ce film en couleurs a été réalisé dans le Service de bronchoscopie de l'Hôpital Laval dans le but de vulgariser l'usage du bronchoscope *Universel* du professeur Fourestier, de Paris, France.

Ce bronchoscope, tel qu'employé dans ce film, est un appareil de huit mm de diamètre par 40 cm de longueur, comparable à l'appareil de Chevalier-Jackson. L'éclairage n'est plus distal mais obtenu par le jeu d'une ampoule de 30 watts placée à l'extrémité proximale du bronchoscope. Il est transporté, jusqu'à l'extrémité de l'endoscope, grâce à des prismes superposés dans une tige murale. Cet éclairage développerait beaucoup de chaleur sans un système de refroidissement branché sur l'appareil et en communication avec une soufflerie installée sur une table voisine.

1. Film présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 5 avril 1956.

Le bronchoscope *Universel* de Fourestier a l'avantage de ne pas être beaucoup plus pesant qu'un bronchoscope ordinaire, étant donné que la soufflerie servant à refroidir l'ampoule électrique et le rhéostat contrôlant l'intensité lumineuse, ne sont reliés à l'appareil que par un tube de caoutchouc, contrairement à certains autres appareils présentant tout cet outillage dans la poignée de l'endoscope.

Le bronchoscope *Universel* peut être utilisé avec n'importe quel appareil de cinématographie ou de photographie pourvu que ceux-ci soient munis d'un manchon s'adaptant au télescope. On peut voir ce télescope dans le film au moment où il est glissé dans l'appareil de Fourestier ; il permet d'observer, à fort grossissement, chacune des ouvertures bronchiques.

Sur le télescope, veint s'aboucher également une lunette, dite « lunette de Galilée », munie de deux objectifs permettant à deux observateurs de voir, en même temps, la même lésion. Cet appareil est particulièrement utile pour l'enseignement. Il permet à l'opérateur de montrer à un assistant ou à un étudiant les lésions qu'il observe lui-même.

Le film fournit quelques informations sur l'anesthésie préalable à la broncho-cinématographie, soit du nembutal par la bouche, une heure avant l'intervention. Juste au début de l'anesthésie locale, on fait une injection de 30 mg de nisentil et une anesthésie locale du pharynx et de l'hypopharynx avec de la pontocaïne à deux pour cent. La trachée et les bronches sont anesthésiées avec la pontocaïne à 0,5 pour cent : quatre cm^3 sont instillés dans la trachée et les bronches, soit deux cm^3 du côté droit et deux cm^3 du côté gauche.

L'anesthésie locale est suffisante pour permettre la prise de vues endoscopiques pendant une vingtaine de minutes.

Dans ce film, nous pouvons voir successivement le passage de l'endoscope à la glotte, le mouvement des cordes vocales, les anneaux de la trachée, les divisions trachéales, l'arbre bronchique droit avec ses trois grandes divisions : lobaire supérieure, moyenne et inférieure, de même que certaines divisions segmentaires, toujours intéressantes en brochoscopie, particulièrement la segmentaire apicale du lobe inférieur droit. L'endoscope passe ensuite du côté gauche et permet de bien illus-

trer les divisons lobaire supérieure et lobaire inférieure gauches et même d'observer quelque peu la lingula.

Les sécrétions observées dans l'arbre bronchique sont prélevées au cours de l'endoscopie et recueillies dans un tube collecteur, qui, l'examen terminé, est envoyé au laboratoire pour examen bactériologique.

Le film se termine par le retrait de l'appareil broncho-télescopique de l'arbre bronchique.

FISTULE ARTÉRIO-VEINEUSE CÉRÉBRALE OU EXOPHTALMIE PULSATILE *

par

Jean SIROIS

chef du Service de neuro-chirurgie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus

---

Nous avons cru que la présentation de malades traités pour fistule artério-veineuse au sinus caverneux compléterait le cycle des communications à cette Société en rapport avec les affections vasculaires cérébrales dont le traitement est essentiellement chirurgical. En effet, nous avons successivement traité des hématomes susduraux et sousduraux, de la cure chirurgicale des hémorragies intracérébrales, de l'artériographie normale et pathologique, des thromboses cérébrales et, récemment, des anévrysmes.

En réalité, la fistule artério-veineuse cérébrale est une complication d'un état pathologique déjà existant décrit dans la littérature ou dans les traités à l'un des chapitres suivants : anévrysme dans le sinus caverneux, syndrome de la loge caverneuse, syndrome de la paroi externe du sinus caverneux, syndrome de la fente sphénoïdale ou, syndrome sphéno-caverneux. Il s'agit tout simplement d'un anévrysme situé dans un sinus caverneux. Dans la majorité des cas, il est congénital, mais sa rupture, généralement due à un traumatisme, provoque la fistule qui fera l'objet de cette communication.

---

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 20 avril 1956.

ANÉVRYSME DU SINUS CAVERNEUX

Nous croyons qu'il est essentiel de faire un bref résumé de la symptomatologie de l'anévrysme du sinus caverneux pour bien comprendre le syndrome et la thérapeutique de la fistule.

Jefferson et Dandy sont d'accord pour affirmer que 30 pour cent des anévrysmes artériels intracraniens, sont dans le sinus caverneux. La présence de l'anévrysme à cet endroit se manifeste par un syndrome général assez constant mais sa localisation initiale à la partie postérieure, moyenne ou antérieure du sinus peut être déterminée avec précision puisque les signes seront différents dans leur apparition à chacun de ces endroits.

A. *Syndrome général*

L'anévrysme, compris dans une loge à peu près inextensible, comprime les organes enfermés avec la carotide dans la loge caverneuse à savoir une ou les branches du trijumeau, les nerfs oculo-moteurs, les veines du sinus caverneux. Ainsi donc le clinicien observe les trois signes suivants :

1° Anesthésie de la cornée et diminution de la sensibilité dans la distribution d'une ou des branches du trijumeau ;

2° Ophtalmoplégie plus ou moins complète ou totale par atteinte des nerfs oculo-moteurs ;

3° Exophtalmie due à la stase dans les veines du sinus, comprimées par l'anévryme.

B. *Syndrome local*

L'anévrysme peut prendre naissance à la partie postérieure, moyenne ou antérieure du sinus caverneux et la progression de son volume se manifeste par des signes précis et assez différents à chacun de ces endroits.

1° *A la partie postérieure :*

Il s'est alors formé à la sortie même du canal carotidien osseux dans la région du trou déchiré antérieur ; le syndrome qu'il entraîne fut bien étudié et décrit par Bonnet sous le nom de « syndrome du trou déchiré

antérieur ». En se rappelant l'anatomie de cette région, il est facile d'en conclure qu'en progressant l'anévrysme comprime, par ordre chronologique, le ganglion de Gasser, les sixième, troisième et quatrième paires craniennes, le nerf grand petreux superficiel ; dès lors, le syndrome du trou déchiré antérieur se manifestera par les symptômes suivants :

a) Anesthésie de la cornée, hypoesthésie dans les territoires cutanés du trijumeau et paralysie des muscles masticateurs (ganglion de Gasser) ;

b) Parésie puis paralysie du muscle droit externe (sixième paire) ;

c) Parésie et paralysie des autres muscles moteurs du globe oculaire, donc ophtalmoplégie (troisième et quatrième paires) ;

d) Larmoiement qui est parfois un symptôme initial (nerf grand pétreux superficiel) ;

e) Exophtalmie rarement prononcée à moins d'un développement considérable de l'anévrysme ;

f) La radiographie du crâne prise dans un angle approprié indique, comme signe essentiel, l'usure ou même la disparition de la pointe du rocher.

L'artériographie confirme le diagnostic.

2° *A la partie moyenne :*

Le syndrome devient déjà différent puisque la disposition anatomique n'est plus la même. A noter qu'à cette région les tumeurs propagées s'y rencontrent et que le diagnostic différentiel doit être fait. Cependant, s'il se manifeste chez un sujet jeune ou d'âge moyen mais bien portant par ailleurs, l'anévrysme est à retenir surtout si le développement en a été rapide et s'est accompagné de très vives douleurs. Ce syndrome se caractérise par les signes suivants :

a) Douleurs frontales vives et hypoesthésie de cette région par atteinte de la première branche du trijumeau : les deuxième et troisième branches ainsi que la hanche motrice ne sont pas touchées ;

b) Ophtalmoplégie totale rapide (troisième, quatrième et sixième paires) ;

e) Exophtalmie modérée ;

d) La radiographie du crâne donne des signes nets et caractéristiques : érosion latérale de la selle turcique, opacité circulaire ou curviligne

latérale à la selle turcique si la paroi anévrysmale est calcifiée, usure de la fosse moyenne avec effacement du contour du trou oval.

L'artériographie seule confirme le diagnostic.

3° *A la partie antérieure :*

Dandy décrit le syndrome de cette région sous le nom « d'anévrysme infraclinoïde ». A cet endroit, la carotide n'est séparée du nerf optique que par une lame durale et parfois une partie de l'apophyse clinoïde antérieure ; elle est près de la fente sphénoïdale. Ainsi la compression des éléments nerveux de cette région entraîne le syndrome de la fente sphénoïdale ainsi caractérisé :

a) Céphalées unilatérales. localisées au fond de l'orbite ;

b) Douleurs vives au front et anesthésie de la cornée et du territoire cutané de l'ophtalmique (première branche du trijumeau) ;

c) Ophtalmoplégie rapide, parcellaire au début (troisième paire) ;

d) Exophtalmie importante ;

e) Baisse de l'acuité visuelle de ce côté si l'anévrysme est assez volumineux pour comprimer de bas en haut le nerf optique ;

f) La radiographie peut donner des signes, mais ils sont difficiles à interpréter.

L'artériographie seule confirme la position exacte.

Nous avons cru utile de décrire très brièvement les manifestations cliniques de l'anévrysme dans la loge caverneuse afin de démontrer qu'il est possible même assez facile d'en faire le diagnostic lorsqu'un des trois syndromes décrits est présent pour que le traitement approprié soit appliqué avant qu'une fistule artério-veineuse ne s'établisse. Il ne devrait, à notre avis, jamais être méconnu et les séquelles importantes de la fistule seraient évitées.

C. *Évolution*

Au cours de son développement progressif, l'anévrysme dans le sinus caverneux évolue selon l'une des trois modalités suivantes :

1° *La thrombose :* lorsque l'anévrysme atteint un certain volume, il peut se thromboser au moins partiellement et peut alors devenir silencieux ;

2° La *calcification* de la paroi, surtout lorsque l'anévrysme est ancien : il devient alors visible sur les radiographies et presque toujours il s'est en même temps partiellement thrombosé et demeure alors silencieux ;

3° *La rupture :* c'est alors qu'apparaît le syndrome qu'ont présenté les trois malades qui font l'objet de cette communication.

RUPTURE

La rupture peut se faire en trois endroits différents :

A. Dans les espaces sous-arachnoïdiens, assez rarement toutefois ; nous assistons alors à l'évolution usuelle du syndrome d'hémorragie sous-arachnoïdienne ;

B. Dans le sinus sphénoïdal et l'épistaxis qui se produit est foudroyante et entraîne généralement une mort rapide ;

C. Dans une veine du sinus caverneux ce qui produit le syndrome de la « fistule carotide – sinus caverneux » appelée aussi « exophtalmie pulsatile ».

La fistule de l'anévrysme de cette portion de la carotide est rarement spontanée ; elle est dans la majorité des cas la conséquence d'un traumatisme cranien général (cas n° 1 et n° 3), ou d'un traumatisme très localisé à cette région (cas n° 2).

Fort heureusement elle sauvegarde la vie du malade puisqu'au lieu de se répandre dans la cavité cranienne ou à l'extérieur, le sang est retenu dans le système circulatoire en s'écoulant directement dans les veines. La symptomatologie caractéristique de cette affection en rend le diagnostic facile. En effet, le syndrome qui se développe est très manifeste : constant dans ses manifestations principales, à développement rapide et ne donnant enfin, que des variantes assez secondaires des signes cliniques tardifs.

Diagnostic positif

Les symptômes produits lors de la formation d'une fistule par rupture d'anévrysme au sinus caverneux sont de deux ordres : les principaux

qui sont constants et les secondaires qui varient selon l'intensité de la lésion, sa durée, la variabilité de la tension artérielle et la précocité et le succès de la thérapeutique appliquée.

1° *Symptômes principaux :*

Il y eut un traumatisme local (cas n° 2) ou général avec perte de conscience (cas n° 1 et n° 3).

Au réveil, ou très peu de temps après le traumatisme, l'acuité visuelle du côté de la fistule diminue rapidement et même parfois conduit à une cécité unilatérale. Ces troubles visuels sont la conséquence d'une forte surcharge de sang dans les vaisseaux de l'orbite exerçant une compression sur le nerf optique.

L'exophtalmie unilatérale ne tarde pas à se manifester et à progresser rapidement. Lorsqu'elle atteint une certaine proportion elle devient pulsatile, en synchronisme avec le pouls. Elle est due à l'accumulation du sang artériel et à ses battements transmis dans la veine ophtalmique et ses tributaires.

L'ophtalmoplégie se développe aussi en même temps que l'exophtalmie par altération fonctionnelle des nerfs oculo-moteurs et la perte des mouvements du globe oculaire fait apparaître la diplopie puis la paralysie complète. Sans doute, là encore la compression et l'étirement des nerfs oculo-moteurs et des muscles résultent de la congestion veineuse importante par le reflux dû au sang artériel dans les veines du globe.

Un bruit de jet de vapeur, régulier, synchrone avec le pouls est entendu par le malade et parfois avec une intensité suffisante pour empêcher le repos ou le sommeil et provoquer un état d'anxiété ou d'angoisse. A l'auscultation du globe oculaire et des régions frontale et temporale du même côté, ce bruit est nettement entendu, synchrone aux battements artériels et la compression complète de la carotide primitive de ce côté le fait disparaître ou diminuer très sensiblement. Il est évident que le bruit ainsi perçu par le malade et le médecin provient du fait que le sang de la carotide à une tension élevée passe brusquement dans la veine où la tension est beaucoup plus basse produisant aussi à chaque systole ce bruit de jet.

Un tressaillement, ou *thrill*, est nettement perçu à la palpation de la carotide primitive du même côté ; il résulte, à chaque systole de la transmission des vibrations produites aux parois de la fistule artérielle.

Ainsi les symptômes principaux et constants sont : les troubles de l'acuité visuelle, l'exophtalmie unilatérale pulsatile, l'ophtalmoplégie, le bruit entendu par le malade et le médecin et les vibrations transmises à la carotide primitive.

Est-il nécessaire d'ajouter que l'artériographie cérébrale donne des images très caractéristiques.

2° *Symptômes secondaires :*

Ces symptômes apparaissent plus tardivement ; ils sont inconstants, variables dans leur intensité. Il s'agit d'abord d'une céphalée ou, plus souvent, de douleurs dans le globe oculaire et aux régions frontale ou temporale du côté de la fistule. Plus intenses au début, les douleurs diminuent lorsque la lésion semble devenir stationnaire. Ces douleurs proviennent surtout de la distension vasculaire. Un chemosis peut s'organiser progressivement et augmenter suffisamment pour produire l'inversion des paupières, empêcher leur fermeture et laisser ainsi l'œil sans protection contre l'air et toutes les poussières qui pourront produire une infection importante. Ce chemosis est produit par le flux rétrograde et l'augmentation de tension dans les petites veines de la conjonctive, de la sclérotique et de l'iris qui deviennent engorgées et très dilatées.

Des épistaxis peuvent aussi se produire et devenir très importantes par l'éclatement du plexus veineux de la muqueuse nasale qui est fortement dilaté par le reflux du sang veineux dû au sang artériel.

Des douleurs de type névralgique à la région frontale peuvent compléter le tableau clinique lorsque la veine ophtalmique est suffisamment dilatée et tendue par le sang artériel pour comprimer la branche ophtalmique du trijumeau à son passage dans la fente sphénoïdale.

3° *Signes physiques :*

L'audition du bruit caractéristique à l'auscultation du globe oculaire et des régions frontale et temporale, la perception des vibrations à la palpation de la carotide primitive et des pulsations du globe oculaire,

la disparition complète ou du moins en très grande partie des bruits des pulsations et des vibrations par la compression de la carotide primitive sont les signes cliniques qui ne manquent jamais dans la fistule carotide-sinus caverneux.

L'artériographie indique l'étendue des dilatations veineuses au sinus et aux veines de drainage qui sont les veines ophtalmiques, le sinus pétreux supérieur, la veine sylvienne, les veines de Labbé, de Trolard, de Rosenthal, etc.

Diagnostic différentiel

En général, le diagnostic n'offre pas de difficulté. Cependant il est bon de rappeler certaines lésions qui présentent une similitude avec la fistule :

1° L'encéphalocèle orbitaire ne donne aucun bruit ni vibrations et ne provoque pas de chemosis ni de parésies extra-oculaires ;

2° La thrombose du sinus caverneux se manifeste par un syndrome d'allure infectieuse, l'exophtalmie n'est pas pulsatile, il n'y a ni bruit ni vibrations ;

3° Les tumeurs rétro-orbitaires se manifestent par un syndrome presque semblable à celui de la fistule, mais il n'y a ni bruit, ni pulsations, ni vibrations ;

4° Enfin, la fistule carotide-jugulaire post-traumatique développe un syndrome en tout identique à la fistule carotide-sinus caverneux, mais la tumeur est visible et les pulsations sont palpables à la région cervicale.

Pronostic

Il est assez difficile de se faire une idée exacte du pronostic de ces malades par l'étude de la littérature. La plus importante statistique fut compilée par Sattler et comprend 322 cas. Il en est venu à la conclusion suivante : sans traitement, trois pour cent meurent d'hémorragie fatale ; 5,6 pour cent ont la chance d'une cure spontanée.

Quant aux malades traités, ils peuvent l'être sans succès et, alors, ils conservent leur invalidité, avec un succès partiel permettant une vie

sans trouble important mais sans travail utile. Enfin, le traitement peut entraîner, à toute fin pratique, une véritable cure.

Traitement

La formation d'une thrombose au point de la fistule est le seul moyen d'obtenir une guérison satisfaisante.

Un grand nombre de procédés chirurgicaux ont été essayés toujours dans l'espoir de provoquer cette thrombose tout en songeant à éliminer en autant que possible les risques de séquelles ou d'accidents mortels. Il serait très long de les expliquer en détails.

Brook, Hamby et Gardner tentèrent l'implantation musculaire par voie intra-artérielle.

L'occlusion des veines orbitaires par infection ou ligature fut utilisée par Brainard et Lanzdown.

DeBakey aurait réussi une guérison complète par sympathectomie cervico-dorsale.

Browder signale un cas avec succès par une implantation musculaire directement dans le sinus caverneux.

Enfin, Wycis et Babcock tentèrent une anastomose de la carotide et de la jugulaire en unissant le bout cérébral d'une carotide primitive sectionnée au bout cardiaque de la veine jugulaire interne et en ligaturant la carotide externe et l'artère thyroïdienne supérieure. Cette anastomose produit un drainage sanguin du cerveau. Il serait intéressant de savoir ce qu'il advint, après quelques années, de ce patient, ainsi privé de circulation aux hémisphères.

Pour nos trois malades nous avons décidé d'utiliser la technique suivante : ligature de la carotide primitive qui, par le ralentissement important de la circulation à la fistule puisqu'elle ne demeure alimentée que par la circulation opposée par voie de l'hexagone de Willis, provoquerait la formation progressive d'une thrombose et éventuellement l'obturation complète de la fistule.

Si, d'après l'évolution des symptômes et des signes, cette ligature se montrait vraiment insuffisante, la carotide interne pourrait être ligaturée par voie intracranienne au-dessus du sinus caverneux.

Hamby dans son traité, *Intracranial aneurysms*, 1952, nous rapporte qu'il n'eut que cinq cas à traiter : il rapporte trois résultats excellents obtenus par la seule ligature de la carotide primitive ; dans les deux autres il obtint aussi un résultat excellent mais la carotide interne dut être ultérieurement ligaturée par voie intracranienne pour compléter la guérison.

OBSERVATIONS

Les trois cas de syndrome classique de fistule carotide-sinus caverneux que nous rapportons ne furent traités que par la ligature de la carotide primitive. Le premier obtint un résultat satisfaisant, les deux autres, excellent.

Premier cas

En fin de juillet 1939, R. F., dossier 31322, âgé de 31 ans, subit un accident de bicyclette. Il est inconscient pendant une heure. Une section de la paupière supérieure droite est réparée immédiatement et un pansement est appliqué. Au réveil, le patient éprouve des douleurs en piquements à la région frontale droite et des élancements avec bruit de sifflement du côté droit de la tête, à la région fronto-temporale. Il y a donc atteinte de la branche ophtalmique (bruit perçu par le malade). Trois jours après l'accident le pansement sur l'œil est enlevé et le malade constate que son œil est très gros (exophtalmie). Rapidement, il constate une diminution progressive de son acuité visuelle de ce côté qui évolue rapidement jusqu'à la cécité.

De septembre à décembre 1939, une atteinte progressive des nerfs oculo-moteurs conduit à la paralysie complète des troisième, quatrième et sixième paires craniennes (ophtalmoplégie).

Le malade est hospitalisé au début de 1940. L'examen clinique apporte les informations suivantes :

1° Une cécité complète de l'œil droit ;

2° Une exophtalmie pulsatile droite ;

3° Une ophtalmoplégie droite ;

4° Du larmoiement et une dilatation marquée des veines périorbitaires et des régions fronto-temporales droites ;

5° Un bruit en jet, synchrone au pouls, perçu à l'auscultation du globe oculaire et des régions fronto-temporales droites ;

6° A la palpation on perçoit des vibrations de la carotide primitive droite ;

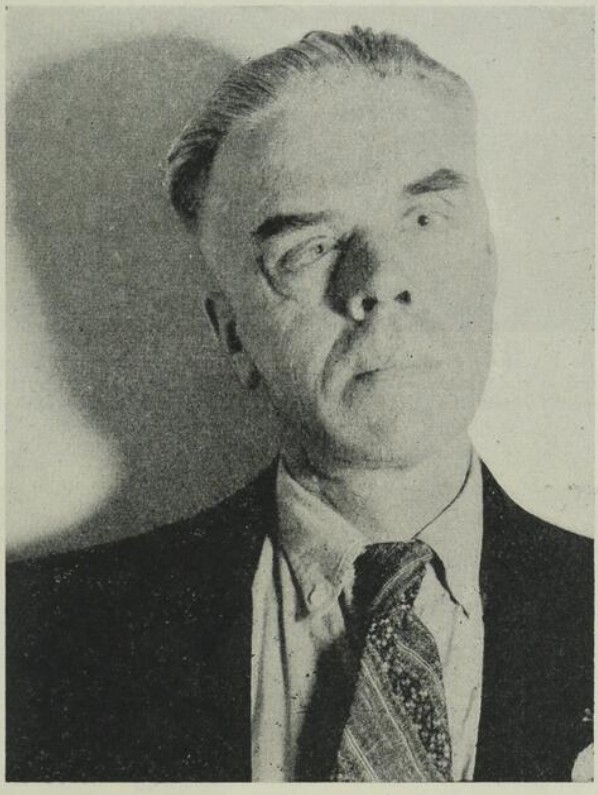


Figure 1. — R. F. Dossier 31322. Photographie prise le 7 juin 1940. L'exophtalmie droite est à peine visible. Les dilatations veineuses en surface ne sont plus apparentes. On observe un léger strabisme interne de l'œil droit et une cicatrice à la région cervicale droite résultant des trois incisions faites pour la ligature de la carotide.

7° La compression de la carotide fait disparaître le bruit et les vibrations ;

8° Les pulsations du globe oculaire sont inscrites et montrent une synchronisation parfaite avec le pouls. Nous portons le diagnostic d'une fistule posttraumatique de la carotide au sinus caverneux droit. Comme

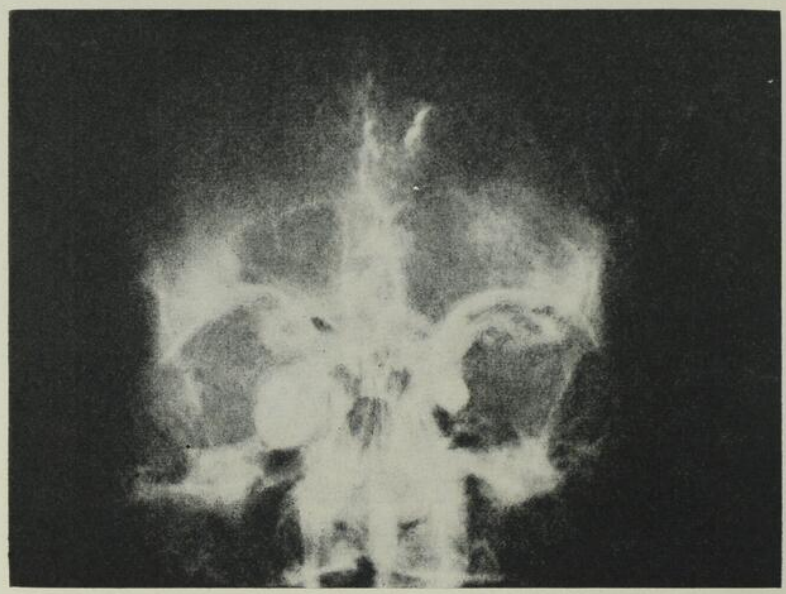


Figure 2. — R. F., Dossier 31322. Artériographie gauche le 9 avril 1954. Vue antéro-postérieure : dilatation importante qui persiste au sinus caverneux droit indiquant la perméabilité de la fistule. Dilatatation des artères cérébrales antérieures.



Figure 3. — R. F., Dossier 31322. Artériographie latérale gauche le 9 avril 1954. Dilatation importante de la carotide interne et de la cérébrale antérieure jusqu'à la communicante antérieure.

il ne se faisait pas alors d'artériographie nous proposons la ligature de la carotide interne droite immédiatement.

Cette ligature est faite en trois temps. Les symptômes et les signes régressent rapidement. La douleur et le bruit disparaissent après le deuxième temps opératoire. Au départ, le patient n'a plus de douleur et n'entend plus de bruit ; l'exophtalmie a régressé de 80 pour cent de même que la dilatation des veines périphériques ; il n'y a plus de pulsations au globe oculaire, ni de vibrations à la carotide.

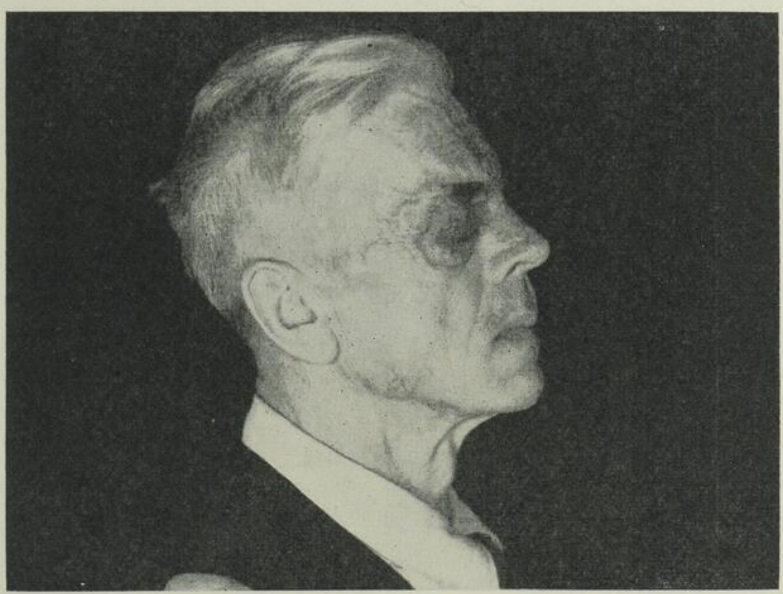


Figure 4. — R. F., Dossier 31322. Photographie prise le 2 avril 1954, soit 14 ans après la ligature. Légère exophtalmie qui persiste, légère dilatation des veines superficielles. En plus, cécité droite et strabisme interne léger de l'œil droit.

Cependant, la cécité et un strabisme interne persistent (figure 1). Le patient est réadmis en fin d'octobre 1940 parce que, depuis quelques semaines, un bruit faible mais constant est réapparu au côté droit. A l'examen, nous retrouvons la cécité, la strabisme interne et observons un bruit faiblement perceptible à l'auscultation. Il n'a pas de vibrations, pas d'exophtalmie, ni de douleurs frontales. Nous faisons la ligature de la carotide primitive droite. Au départ du patient, il n'entend plus de bruit, et seuls la cécité droite et le strabisme interne persistent.

En avril 1954, le sujet revient à notre demande. Il est demeuré en bonne condition : il a travaillé, se dit très satisfait et ne se plaint d'aucun trouble. A l'examen, nous ne retrouvons que la cécité droite et l'atteinte de la troisième paire droite. Les figures 2 et 3 montrent l'artériographie percutanée gauche que nous avons alors effectuée.

Commentaires :

Nous avons obtenu par les ligatures cervicales une thrombose partielle de la fistule, thrombose suffisante pour faire disparaître les troubles principaux, stabiliser les circulations veineuse et artérielle, cérébrales et oculaires. Nous pouvons considérer ce résultat comme très bon puisque la lésion est stable depuis 17 ans (figure 4).

Deuxième cas

En juillet 1951, C. B., dossier 112128, 13 ans, reçoit un coup de fourche à la région interne de la partie supérieure de l'orbite gauche. L'enfant est hospitalisé pendant quelques jours et sa plaie est traitée. Au début de 1952, on note l'apparition de douleurs lancinantes, intermittentes en intensité à la région frontale gauche (branche ophtalmique de la cinquième paire cranienne). Progressivement, dans les mois suivants, on observe une diminution de l'acuité visuelle, une diplopie intermittente et une augmentation progressive du volume du globe oculaire gauche. Ces troubles de la vue et l'exophtalmie indiquent donc une atteinte de la troisième paire cranienne. Admis dans un hôpital de Québec, en septembre 1952, un ophtalmologiste fait les constatations suivantes :

1° Diminution de 50 pour cent de l'acuité visuelle gauche ;

2° Exophtalmie gauche ;

3° Ophtalmoplégie interne gauche ;

4° Dilatation marquée des veines de la conjonctive et des ciliaires ;

5° Pression veineuse très élevée aux veines de la rétine (ophtalmodynanomètre de Baillard) ;

6° Bruit marqué, synchrone avec le pouls et disparaissant à la compression de la carotide primitive gauche, entendu à l'auscultation du globe oculaire et des régions fronto-temporales gauches.

Le 26 novembre 1952, le malade nous est référé ; nous faisons les mêmes constatations cliniques et, le 2 décembre, après une artériographie de la carotide primitive gauche, nous posons un *clip* de Selverstone à la carotide primitive gauche et le fermons progressivement. De tous les symptômes et signes constatés, seule l'exophtalmie régresse. Le malade retourne chez lui avec instruction de revenir après cinq semaines si les symptômes persistent.

Ce n'est que le 8 avril 1953 que nous le revoyons. Subjectivement, il n'a plus de céphalée ni de douleur ; il n'entend plus le bruit ; il nous dit voir aussi bien de l'œil gauche que du droit et n'a pas de diplopie. Il se sent très bien ; il a grandi et pris du poids. Objectivement, l'exophtalmie gauche est disparue : il persiste une légère parésie du globe oculaire dans le champ supérieur seulement ; le bruit n'est que très faiblement perçu à l'auscultation du côté gauche et il n'y a plus de vibrations à la carotide primitive. Il y a donc une amélioration subjective de 100 pour cent et une amélioration objective d'environ 95 pour cent.

Commentaires :

Nous croyons qu'il persiste encore une très petite fistule mais qu'elle est stationnaire, ne donne au malade aucune incapacité quelconque, et croyons qu'elle pourra éventuellement se fermer.

Troisième cas

Le 7 juin 1950, R. T., dossier 122796, 21 ans, a un accident de motocyclette, et demeure inconscient pendant 12 jours. Le 10 juillet 1950, il subit un accident d'automobile et fait une période d'inconscience de quelques minutes. Le 12 juillet 1950, très brusquement, apparaissent les symptômes suivants : un bruit dans la tête, intermittent mais régulier comme le pouls ; une augmentation rapide du volume du globe oculaire droit et des douleurs lancinantes qui progressent en intensité et surtout en étendue d'abord au front puis aux régions des maxillaires supérieur et inférieur du côté droit : il y a donc atteinte progressive des trois branches de la cinquième paire cranienne. Il est à noter que ses troubles persistent avec la même intensité jusqu'à ce qu'il consulte un ophtalmo-

logiste, en mars 1954. En février 1954, on note, de plus, une augmentation du volume du globe oculaire gauche. Au cours de ces années, le patient remarque une diminution de l'acuité visuelle droite.

L'ophtalmologiste, consulté en mars 1954, fait les constatations suivantes :

1° Diminution de 50 pour cent de l'acuité visuelle à droite ;

2° Exophtalmie bilatérale plus marquée à droite, pulsatile des deux côtés mais plus à droite, synchrone avec le pouls ;

3° Tension oculaire droite élevée ;

4° Bruit très fort à l'auscultation des deux globes oculaires et des régions fronto-temporales des deux côtés, mais le bruit est plus marqué à droite ;

5° Dilatation marquée des veines de la conjonctive, de la sclérotique et de la rétine à droite, dilatation modérée, à gauche.

Le 12 mars 1954, le patient est admis dans notre Service. Nous faisons les mêmes constatations et remarquons, en plus, des vibrations très marquées à la carotide primitive droite. De plus, la compression de cette dernière fait disparaître le bruit et les vibrations.

Le 16 mars 1954, nous faisons une artériographie de la carotide primitive droite (figures 5 et 6). Le même jour, un *clip* de Selverstone est appliqué à la carotide primitive droite et fermé progressivement.

Le 25 mars, au départ du patient, nous faisons les observations suivantes :

1° Le bruit n'est plus entendu par le malade, mais à l'auscultation, nous le percevons très faiblement ;

2° Les pulsations du globe oculaire sont disparues ;

3° L'exophtalmie est disparue complètement à gauche ; diminuée de 50 pour cent à droite ;

4° Les douleurs dans le territoire du trijumeau droit sont disparues.

Le 10 avril 1954, le patient est réadmis d'urgence parce que, depuis 24 heures, il ressent un engourdissement du côté gauche, de la face et des membres. A l'examen, nous observons une diminution marquée des sensibilités tactiles et thermiques à l'hémicorps gauche et une hyper-

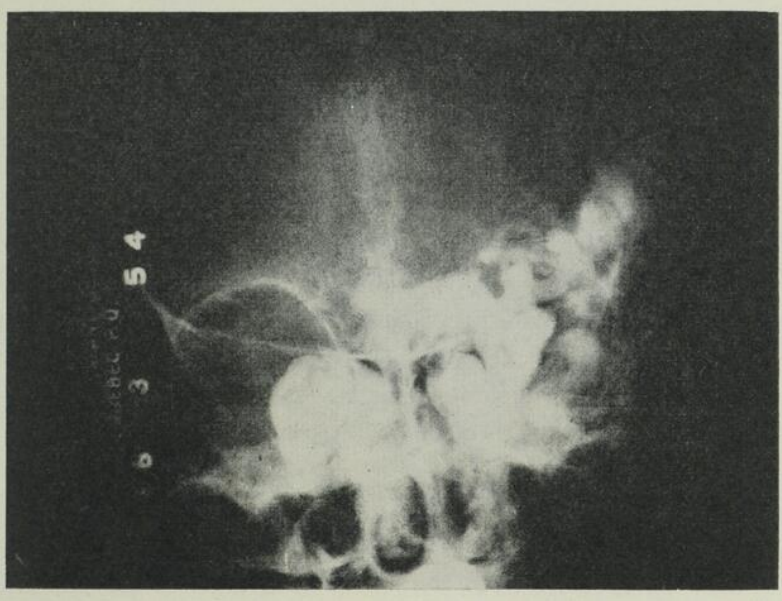


Figure 5. — R. T., Dossier 122796. Artériographie droite, 16 mars 1954. Radiographie antéro-postérieure : dilatation énorme des deux sinus caverneux et des veines corticales.

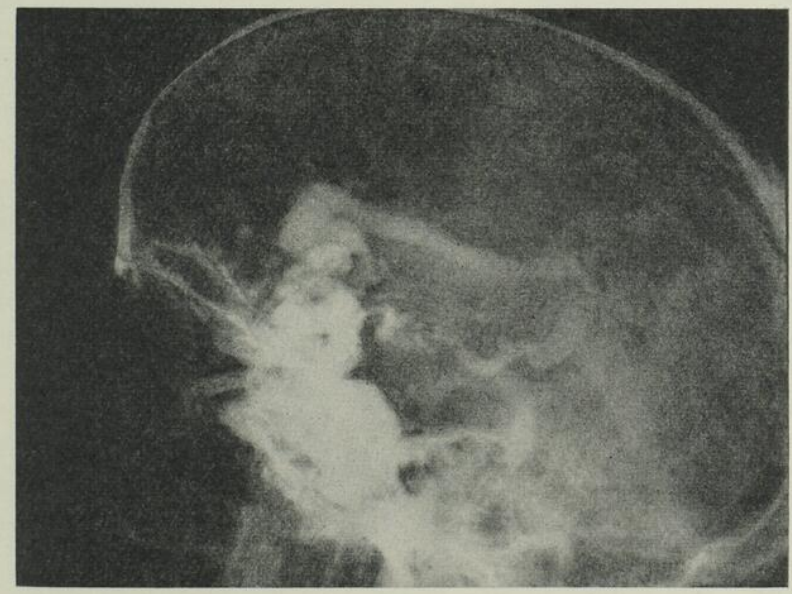


Figure 6. — R. T., Dossier 122796. Artériographie droite, 16 mars 1954. Vue latérale. A noter, en premier lieu, la dilatation importante de la veine ophtalmique. Même aspect de dilatation considérable du sinus caverneux droit et des veines de surface.

réflexivité tendineuse de ce côté. Il y a encore une diminution nette de la force musculaire à gauche. Nous sommes donc en présence d'une hémiparésie et d'une hémiesthésie gauches. Le même soir, nous isolons la carotide primitive droite ; nous ne percevons aucune pulsation de l'artère en haut du *clip*. Ce *clip* est ouvert complètement : les pulsations ne réapparaissent pas mais la ponction de l'artère nous permet de retirer du sang : il persiste donc une circulation partielle dans l'artère. Dans les jours suivants, nous voyons réapparaître l'exophtalmie droite qui devient pulsatile, la diplopie de même que des douleurs au territoire du trijumeau droit et le bruit caractéristique. Le dixième jour les troubles à l'hémicorps sont disparus : nous fermons progressivement le *clip*.

Le patient quitte l'hôpital à la fin d'avril 1954, dans un état semblable à celui dans lequel, il se trouvait à son départ de l'hôpital, en mars 1954. Nous revoyons ce patient le 25 octobre 1954. Il travaille assidûment comme commis boucher. En septembre, sans raison, il fit une perte de conscience de huit à dix minutes, sans convulsions ni séquelles.

Il entend un bruit intermittent surtout à l'effort, et nous constatons une exophtalmie droite non pulsatile d'environ le tiers de ce qu'elle était avant la ligature. Nous ne retrouvons aucune autre anomalie. Le 19 avril 1956, nous apprenons qu'il travaille toujours régulièrement comme commis boucher et qu'il est marié depuis un an. Subjectivement, il perçoit encore un bruit après une activité physique intense ou s'il demeure trop longtemps la tête penchée et éprouve des douleurs vagues intermittentes au front du côté droit. Il fait une diplopie très passagère surtout lorsqu'il entend le bruit. Sa légère exophtalmie n'est pas modifiée. Il prétend ne pas avoir de diminution de son acuité visuelle, n'éprouve aucun trouble à l'hémicorps gauche, et n'a pas eu d'autre perte de conscience.

A l'auscultation des deux globes oculaires, nous entendons encore un bruit, mais il est moins fort qu'auparavant et disparaît à la compression de la carotide gauche. Son exophtalmie est toujours légère, non pulsatile. Nous observons une dilatation modérée des veines de la conjonctive et de la rétine droites. Les troisième, quatrième, cinquième et sixième paires craniennes sont normales. Il n'existe aucune diminution

appréciable de l'acuité visuelle. Au palper de la carotide primitive droite à l'endroit de la ligature, nous percevons une thrombose évidente.

Commentaires :

Nous avons donc obtenu un succès presque complet et excellent au point de vue subjectif puisque le malade travaille régulièrement, est heureux, s'est marié il y a un an et qu'il n'existe aucune progression des symptômes résiduels. Il en est de même au point de vue des signes physiques qui demeurent stationnaires. Nous croyons qu'il n'y a pas lieu pour le moment de conseiller d'autre thérapeutique et que le malade a de bonnes chances malgré tout d'obtenir une thrombose progressive de la fistule.

BIBLIOGRAPHIE

1. BONNET, P., Les anévrysmes artériels intracraniens, *Masson & Cie*, Paris, 1955.
2. BONNET, P., et BONNET, I., Le syndrome du trou déchiré antérieur symptomatique de l'anévrysme intracaverneux de la carotide interne, *Arch. d'opht.*, pp. 121-126, (mars) 1953.
3. BRANIARD, D., A case of erectile tumor of the orbit : cured by infiltration with solution of lactate of iron and puncture with hot needles after ligation of carotid artery had failed, *Lancet*, **2** : 162-164, 1953.
4. BRONDER et JEFFERSON, Treatment of carotid artery-cavernous sinus fistula, *Arch. ophthal.*, **18** : 95-102, 1937.
5. DANDY, W. E., Intracranial arterial aneurysms, *Comstock*, Ithaca, N. Y., 1944.
6. HAMBY, W. B., Intracranial aneurysms, *Chs. C. Thomas*, Springfield, 1952.
7. HAMBY, W., et GARDNER, W., Treatment of pulsating exophtalmos with report of 2 cases, *Arch. Surg.*, **27** : 676-685, 1933.
8. JEFFERSON, G., On the saccular aneurysms of the internal carotid artery in the cavernous sinus, *Brit. J. Surg.*, **26** : 267-302, 1938.
9. JEFFERSON, G., Isolated oculomotor palsy caused by intracranial aneurysm, *Proc. Roy. Soc. Med.*, **40** : 419-432, 1947.

10. JEFFERSON, G., Intracranial aneurysms, *The Balfour Lecture*, Toronto 1950.

11. LANSDOWN, F. P., A case of varicose aneurism of the left orbit, cured by ligature of the diseased vessels, *Brit. M. J.*, **1** : 736-846, 1875.

12. SATTLER, C., Pulsierender exophtalmus, Handbuch der Gesamten Angenheilkunde, *Springer*, Berlin, 1920.

13. WYCIS, H. T., Cerebral aneurysm : report of an unusual case, *Arch. Neurol. et Psych.*, **52** : 160-162, 1944.

PRÉLUDINE (PHENMÉTRAZINE) DANS LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ *†

par

Antonio MARTEL

professeur titulaire de clinique propédeutique médicale, consultant en endocrinologie à l'Hôpital du Saint-Sacrement

---

Depuis quelques années, l'arsenal thérapeutique de l'obésité s'est enrichi de l'apport d'un certain nombre de médicaments susceptibles de diminuer l'appétit. Ces produits, tous des dérivés de la benzédrine et de l'amphétamine dextrogyre, sont des sympathomimétiques énergiques. On les appelle communément « psychamines » en raison de leur action sur le psychisme des obèses.

Malheureusement, ces produits fortement dépresseurs de l'appétit provoquent chez les patients des réactions souvent pénibles ; tachycardie, nervosité, insomnie, hypertension artérielle, vertiges, nausées et transpiration.

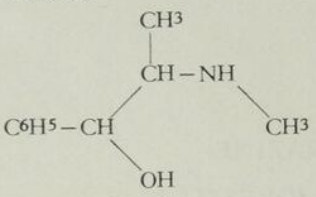
Au cours de recherches sur les agents sympathomimétiques, Barger et Dale ont réussi, il y a quelques années, à trouver la formule d'un produit chimiquement apparenté à l'amphétamine et possédant toutes ses qualités dépressives de l'appétit, mais dénué d'effets toxiques.

---

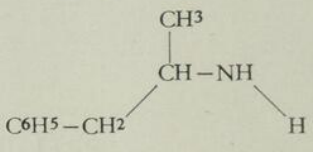
* Travail reçu pour publication le 24 octobre 1956.

† « Préludine » nous a été fournie, pour fins d'expérimentation clinique par les Produits pharmaceutiques Geigy.

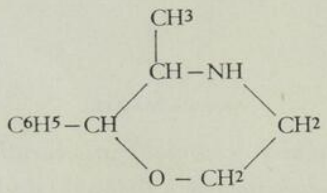
Ce produit chimique, la Préludine (A 66), qui est employé à l'étranger, depuis un an, a une formule chimique qui se rapproche beaucoup de l'éphédrine et de l'amphétamine, tel qu'en font foi les formules suivantes :



Éphédrine



Amphétamine



Phenmétrazine (*Préludine*)

La Préludine qui est un dérivé oxazin (2-phényl-3-méthyl-1, 4-oxazin) appartient au groupe des phénylalkylamines.

Il a été prouvé expérimentalement que l'action de la Préludine est de 1 000 à 1 500 fois plus faible que celle de l'adrénaline, mais que son effet est plus prolongé. Quoique la Préludine ait une action centrale cinq à dix fois plus faible que celle de la Benzédrine, elle augmente cependant, de façon manifeste, l'activité cérébrale.

Depuis quelques mois, nous avons eu l'occasion d'expérimenter la valeur thérapeutique de ce nouveau médicament dans le traitement d'un certain nombre d'obèses.

Cette étude porte sur 118 patients qui se répartissent ainsi :

Du sexe féminin :

Avant l'âge de 16 ans	17
Avant l'âge de la ménopause	68
Après la période de la ménopause	18
TOTAL	103

Du sexe masculin :

Avant l'âge de 16 ans	13
Adultes	2
TOTAL	15

De ce nombre, 103 patients ont été traités à notre cabinet de consultation ; les 15 autres patients étaient hospitalisés.

Afin d'éviter toute cause d'erreur et pour rendre plus rigoureuse l'interprétation des résultats obtenus, nous avons utilisé, au cours de cette étude, la méthode dite « doublement à l'aveuglette ». Cette méthode consistait à administrer alternativement et à l'insu des patients, deux sortes de comprimés d'apparence identique dont l'un contenait l'ingrédient actif, la Préludine, et l'autre une substance anodine, inactive.

Tous les patients qui furent l'objet de cette étude, furent soumis à un régime alimentaire d'environ 1 000 à 1 200 calories. En autant que la chose était possible, les variations du poids et les réactions au médicament étaient étudiées et analysées au moins à tous les quinze jours.

L'intention de ce travail était d'étudier les réactions des patients à la Préludine. Et notre attention se portait principalement sur les points suivants : variations du poids, tension artérielle, pouls, glycémie, métabolisme basal, diminution de l'appétit, durée d'action du médicament. Nous voulions, en même temps, observer si l'emploi de ce médicament peut provoquer des malaises généraux ou des effets toxiques.

Diminution de l'appétit :

Chez les 118 patients que nous avons observés, la Préludine a provoqué une diminution de l'appétit manifeste et rapide. Cette action frénatrice de l'appétit s'est manifestée si intense chez certains patients, qu'il a fallu diminuer la dose thérapeutique. Huit patients ont rapporté que le médicament avait diminué à tel point leur appétit, qu'ils avaient un véritable dégoût pour les aliments.

En général, la majorité des patients nous confiaient que Préludine contrôlait suffisamment l'appétit et qu'elle les aidait à se plier facilement aux rigueurs du régime.

Il nous faut rapporter ici un fait assez intéressant. Environ 25 pour cent de nos patients obèses traités avec la Préludine ont constaté qu'après deux ou trois mois de traitement avec ce médicament, ils ont acquis, sans effort, un certain entraînement à la restriction alimentaire et, qu'ils pouvaient subséquemment cesser de prendre le médicament.

Deux seulement des obèses que nous avons observés nous ont rapporté que la Préludine n'avait nullement diminué leur appétit.

Deux autres patients nous ont confié que l'amphétamine dextrogyre contrôlait mieux leur appétit que la Préludine.

Durée d'action :

En ce qui concerne la diminution de l'appétit, la Préludine a une durée d'action moyenne qui varie entre cinq à six heures, cet effet commençant de se manifester de 20 à 30 minutes après l'ingestion. La plupart des patients qui avaient déjà été traités antérieurement avec des dérivés de l'amphétamine nous confiaient que la Préludine était le premier médicament qui tempérait leur appétit jusqu'au coucher, le soir.

Dose efficace :

Au début de nos travaux sur ce nouveau médicament, nous avions l'habitude de conseiller à nos patients adultes de prendre un comprimé de 25 mg de Préludine, une demi-heure avant chaque repas. Nous avons bientôt compris que nous pouvions obtenir les résultats désirés avec la moitié de cette dose. Et, finalement, nous avons adopté, comme dose optimum, la prescription suivante : un comprimé à 10 heures du matin et un autre à 4 heures de l'après-midi.

Cette posologie fournit les avantages suivants : le comprimé pris à 10 heures le matin contrôle l'élan d'appétit que connaissent les obèses vers la fin de l'avant-midi ; cette action frénatrice se poursuit jusqu'au milieu de l'après-midi. Le deuxième comprimé pris à 4 heures de l'après-midi agit de la même manière pour la dernière partie de la journée.

Certains patients traités avec la Préludine avaient antérieurement l'habitude de prendre un goûter, souvent généreux, vers la fin de la soirée. Dans quelques cas où l'abandon de cette habitude s'avérait difficile, il a suffi de faire prendre un demi comprimé de Préludine vers 9 heures du soir pour les libérer de cet impérieux besoin.

Mode d'action de la Préludine :

Chez les patients que nous avons observés depuis quelques années et qui étaient traités avec des dérivés de l'amphétamine, nous avions constaté que ce médicament arrêtait subitement l'appétit et créait un état de satiété au milieu du repas. Avec la Préludine, nous avons observé que les patients ont perdu l'appétit avant même de commencer à manger. Plusieurs obèses nous ont même confié qu'avec ce médicament, il leur arrivait parfois d'oublier de manger.

Il est impossible de déterminer avec précision si la Préludine agit grâce à une action élective sur le mécanisme régulateur de l'appétit ou plutôt par une action indirecte sur le psychisme des obèses. La sensation de bien-être que procure ce médicament a certainement la valeur d'un fort stimulant pour les obèses qui sont « souvent des individus abouliques, passifs, portés à rechercher dans la nourriture des satisfactions souvent compensatrices » (Alexander).

Perte de poids :

Avec les comprimés de Préludine et le régime alimentaire, les patients perdirent, en général, de sept à dix livres par mois. Chez les obèses que nous avons suivis pendant environ quatre mois, nous avons pu constater que cette perte de poids se maintient constante, même si le traitement est poursuivi pendant plusieurs mois.

Tension artérielle :

Comme l'activité de la Préludine sur la tension artérielle est environ le millième de celle de l'Adrénaline, on peut donc l'employer sans danger chez les hypertendus et chez les cardiaques.

Chez tous les patients que nous avons observés au cours de cette étude et dont la tension artérielle fut régulièrement contrôlée, nous n'avons jamais constaté de variations importantes de la tension artérielle.

Effets sur la glycémie :

Chez un très grand nombre de nos patients, nous avons pratiqué de fréquents dosages du sucre sanguin, au cours du traitement et nous avons constaté que la Préludine n'affecte en aucune manière le taux de la glycémie.

Effets sur le pouls :

Contrairement à l'amphétamine qui provoque si souvent de la tachycardie, la Préludine ne cause aucune accélération du pouls. Chez dix patients obèses, nous avons même enregistré un ralentissement des pulsations au cours du traitement, alors même que ces patients prenaient 75 mg de ce médicament par jour.

Recherches des effets toxiques :

Comme nous avions observé souvent autrefois des troubles vasomoteurs, de l'excitation et parfois de véritables psychoses lors de l'emploi de certains médicaments sympathomimétiques, nous avons étudié attentivement les réactions nerveuses et le comportement psychique de nos patients traités avec la Préludine.

Le relevé de nos statistiques nous permet d'affirmer que 99 pour cent de nos patients traités avec ce médicament ont été indemnes de tout signe de nervosité, qu'ils n'ont pas eu de palpitations ni n'ont souffert d'insomnie.

De nombreux patients qui ne pouvaient prendre antérieurement d'amphétamine sans ressentir les pénibles angoisses d'un état persistant de nervosité, n'ont ressenti aucun effet fâcheux avec la Préludine.

Une de nos patientes qui vivait depuis quelques mois dans un état de tension nerveuse constante après s'être habituée à prendre quatre à cinq comprimés d'amphétamine dextrogyre par jour, avouait pouvoir contrôler son appétit avec seulement deux comprimés de Préludine par jour. Elle vantait surtout l'état de calme et de sérénité qu'elle connaissait avec ce médicament.

Malaises observés au cours du traitement :

Au cours du traitement avec la Préludine, quelques patients nous ont mentionné qu'ils avaient souvent un mauvais goût dans la bouche. Dix patientes ont rapporté que ce médicament causait une sécheresse désagréable de la bouche. Deux patientes ont même dû cesser le traitement à cause de la persistance et de l'intensité de cet ennui.

Mais, en général, il suffisait de réduire la dose de Préludine de moitié pour faire rapidement disparaître ce malaise.

Une patiente s'est plainte que la Préludine provoquait une sensation d'ivresse ; une autre a accusé le médicament de lui causer des douleurs abdominales.

Quatre patientes ont rapporté un malaise assez inusité au cours du traitement. Elles se plaignaient de se sentir tristes, d'avoir « envie de pleurer ». Selon leur expression elles « avaient les bleus ».

Au cours de cette étude sur la Préludine, nous avons porté une attention toute spéciale aux réactions différentes que pourraient présenter quatre groupes de patients obèses : les enfants, les adultes sans hypothyroïdie, les adultes hypothyroïdiens et les femmes après la ménopause.

1° *Chez les enfants :*

L'obésité des enfants constitue un problème complexe où interviennent de nombreux facteurs : nerveux, psychiques et somatiques. Le facteur endocrinien est insignifiant, de peu d'importance dans la pathogénie de l'obésité de la prépuberté et de la puberté. Dans 90 pour cent des cas, la cause fondamentale est un facteur alimentaire. C'est le type de l'obésité simple, de l'obésité de luxe.

Chez l'enfant, il existe un deuxième facteur dans la génèse de l'obésité, c'est le facteur psychologique. En effet, la plupart des enfants obèses ont un comportement émotionnel et psychique particulier. Ils manquent habituellement de maturité au point de vue émotionnel et social.

Dès le début de nos expériences avec la Préludine, il nous a semblé que ce médicament pouvait satisfaire la double intention qui nous animait dans le traitement de l'obésité des enfants : corriger la gourmandise et améliorer le psychisme.

La compilation des dossiers de 30 enfants, dont l'âge variait de 4 à 16 ans, a confirmé cette première impression.

Chez les enfants, la Préludine est merveilleusement bien tolérée, à la dose de un demi-comprimé deux fois par jour. Ce médicament diminue sensiblement l'appétit. Il augmente la capacité physique en intensifiant le désir de l'activité. En plus, il donne une sensation de

bien-être, améliore le psychisme et fait mieux accepter les rigueurs du régime.

2° *Chez les adultes sans hypothyroïdie :*

Quatre-vingt-deux pour cent des adultes que nous avons observés au cours de cette étude avaient un métabolisme basal normal. Cette statistique confirme l'opinion que l'hypothyroïdie n'est pas le facteur habituellement responsable de l'obésité des adultes.

Chez ces patients euthyroïdiens, le régime alimentaire associé à la Préludine constitue une thérapeutique suffisante et rapidement manifeste.

3° *Chez les adultes hypothyroïdiens :*

Des 88 adultes obèses qui furent l'objet de notre observation au cours de ce travail, 18 pour cent avaient un métabolisme basal abaissé et présentaient des signes cliniques d'hypothyroïdie.

Chez ces patients, l'association de Préludine et d'extraits thyroïdiens s'est manifestée heureuse et mieux tolérée que toutes les autres médications antérieurement employées.

4° *Chez les femmes après la période de la ménopause :*

L'obésité que l'on observe fréquemment après la période de la ménopause est tenace et difficile à corriger.

Cette obésité qui tend à se localiser, avec prédilection, aux hanches, aux fesses et à la nuque est habituellement conditionnée, en même temps, par l'hydrophylie et la lipophylie tissulaire. Elle réalise cette « obésité spongieuse » qui relève de troubles végéto-métaboliques et de facteurs psychosomatiques.

Les œstrogènes que l'on doit souvent employer chez la femme à cette période sont un autre facteur de rétention chlorurée qui vient compromettre l'efficacité de toute thérapeutique dirigée contre cette forme d'obésité.

Chez les femmes âgées de plus de 50 ans, notre expérience avec la Préludine n'a pas été très heureuse. Même avec le concours de diurétiques énergiques et de prescriptions diététiques sévères, l'obésité demeure le plus souvent rebelle au traitement. Et nos résultats sont

superposables à ceux que nous avons obtenus avec les médicaments employés antérieurement.

CONCLUSIONS

La Préludine (Phenmétrazine) est un précieux auxiliaire dans le traitement de l'obésité. Son action, comme dépresseur de l'appétit, est rapidement manifeste et prolongée.

Ce médicament est merveilleusement bien toléré, même par les enfants. Il est, en général, dénué de tout effet toxique. Il ne cause pas cette excitation accompagnée de crainte et de tremblement que l'on observe souvent avec l'amphétamine.

Quoique l'action euphorique de la Préludine soit moins prononcée que celle de l'amphétamine, ce nouveau médicament a cependant de merveilleux effets sur l'humeur et augmente le pouvoir de concentration.

Parmi les médicaments que nous possédons actuellement pour traiter l'obésité, la Préludine est probablement le premier et le seul qui combine si heureusement une grande activité et une parfaite innocuité.

BULLETIN
MÉDICAL DE FRANCE

UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE FRANÇAIS : LA ROVAMYCINE (Spiramycine)

par

Maurice PESTEL

Médecin des Hôpitaux
(Paris)

En 1954, un groupe de chercheurs français isolaient d'un échantillon de terre prélevé dans la région parisienne une nouvelle espèce de *streptomyces :* le *streptomyces amboraciens.* C'est à partir de ce *streptomyces* que Madame Pinnert-Sindico et ses collaborateurs ont pu extraire un nouvel antibiotique dont, il y a un an, au deuxième symposium des antibiotiques à Washington, ils exposèrent les propriétés biologiques et physico-chimiques.

C'est à ce même symposium, il y a quelques semaines, que nous avons rapporté les premiers résultats cliniques obtenus avec la rovamycine et précisé les indications de cette nouvelle médication dont on peut grossièrement dire qu'elle égale dans ses effets les meilleures tétracyclines et que sa parfaite tolérance en facilite beaucoup l'utilisation.

Déjà connue sous le nom générique de spiramycine, la rovamycine a été isolée sous forme d'une poudre fine, amorphe, blanc jaunâtre, assez peu soluble dans l'eau à qui elle confère une réaction basique, soluble dans la plupart des solvants organiques et dont le sulfate, par contre, est très soluble dans l'eau. C'est sous cette forme qu'elle est utilisée en thérapeutique. Les études de toxicité aiguë faites chez la souris ont révélé que, par voie intraveineuse, la DL50 est de trois mg par 20 g, soit 0,15 g/kg, en injection sous-cutanée, cette même dose est de 30 mg par 20 g, soit 1,5 g/kg, *per os* elle est supérieure à 100 mg par 20 g, c'est-à-dire à cinq g/kg, ce qui prouve déjà sa très faible toxicité. En effet, aux doses de un g par jour et par kg administré pendant des semaines, le rat ne présente aucune manifestation d'intolérance et le chien supporte sans dommage pendant plusieurs semaines des doses de 0,5 g/kg.

ACTIVITÉ

L'étude du spectre d'activité au laboratoire montre que cette action antibactérienne s'étend aux germes gram-positif et au groupe *Neisseria*. A un degré moindre, cette activité se retrouve sur les microbactéries et sur quelques germes gram-négatif. Les germes pathogènes gram-positif sont assez sensibles tandis que les germes gram-positif saprophytes le sont moins.

Les études cliniques sont maintenant assez importantes et concernent une grande variété d'affections au sein desquelles les pneumopathies à pneumocoques, les pneumopathies courantes, les staphylococcies semblent être les indications les plus intéressantes.

Sur le plan d'une activité expérimentale, le pouvoir bactériostatique est quasi constant et de bonne qualité sur *Staphylococcus aureus* ou *albus*, sur *Gaffkya tetragena*, *Streptococcus fœcalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumoniæ*, les germes du groupe *Neisseria* (meningo-gonocatarrhalis), sur les *Coryne-bacteris*, *C. diphteriæ* et certains anaérobies (perfringens), sur les bactéries à gram-négatif : *Klebsiella* ou *Aerobacter*, *Fœcalis alcaligenes* et *Salmonellia*. Par contre, toutes les souches d'*Escherichia coli*, de *Pseudomonas seruginosa*, de *Proteus* ont été trouvées totalement résistantes.

Il faut d'ailleurs signaler que cette activité de la rovamycine apparaît plus grande *in vivo* que les chiffres de sensibilité *in vitro* pouvaient le laisser supposer. Chez la souris, par exemple, la rovamycine protège l'animal contre l'infection expérimentale créée par l'injection intrapéritonéale de streptocoque hémolytique, de pneumocoque, de staphylocoque. Son activité est égale à celle de l'érythromycine. Elle se retrouve sur les souches résistantes à la pénicilline ou à d'autres antibiotiques. Sans être absolu, on peut considérer qu'il existe un second degré de résistance croisée avec l'érythromycine, la carbomycine.

Diffusion dans l'organisme

Les taux humoraux assurant une action bactéricide franche sont de un à cinq mcg/cm^3 sur le streptocoque. Ils sont, par contre, de 12,5 mcg/cm^3 sur le staphylocoque et l'entérocoque.

L'étude de la diffusion dans l'organisme après administration *per os* de deux g de rovamycine chez l'homme, montre qu'elle atteint le taux moyen de trois mcg/cm^3 à la troisième heure, se maintient à deux mcg/cm^3 la cinquième heure et à 1,5 mcg/cm^3 à la huitième heure. Il reste encore à la vingtième heure un taux décelable et cette longue présence d'antibiotique dans le sang après administration unique est intéressante au point de vue pratique : elle permet d'espacer les prises.

Indications

Nos propres observations échelonnées maintenant sur plus de huit mois et l'étude des observations recueillies dans la littérature permettent de reconnaître des indications étendues à la rovamycine que sa bonne tolérance autorise, par ailleurs, à prescrire soit d'emblée soit, tout aussi bien, en cas d'échec des autres antibiotiques.

Nos résultats personnels font état d'observations d'affections pleuro-pulmonaires qu'il s'agisse de pneumopathies à type de congestion pulmonaire chez des sujets âgés résistants aux antibiotiques usuels et chez qui la rovamycine à la dose de trois g par jour a entraîné une amélioration dès le deuxième jour, soit au cours également de foyers pulmonaires

consécutifs à des embolies. Nous avons vu régresser le foyer en quatre jours sous l'influence de la rovamycine.

Plus intéressant peut-être est le groupe des pneumopathies à pneumocoques chez des sujets âgés. Chez deux grands vieillards de 85 et 99 ans, nous avons vu disparaître en quelques jours des foyers pneumoniques ayant résisté à la pénicilline par l'utilisation de doses quotidiennes de deux g de rovamycine.

Au cours de pneumopathies associées à des épanchements nous avons pu utiliser la rovamycine sous deux formes : par voie buccale (trois g par jour pendant sept jours) et par voie intrapleurale. Dans cette dernière, la rovamycine a été utilisée sous forme de sulfate lyophylisé et conservée en ampoules sous vide de 250 mg. Cette dose dissoute dans un volume de 20 cm^3 de soluté physiologique et injectée dans la cavité pleurale après lavage de la plèvre à l'aide de 500 cm^3 de sérum physiologique. Douze ponctions-lavages ont été effectuées et ont permis à la malade de guérir sans pleurotomie.

Au cours d'un cas de dilatation des bronches dont l'expectoration montrait une flore où prédominaient des germes gram-positif : staphylocoques, cocco-bacilles et cocci gram-négatif. Peu amélioré par de multiples traitements antibiotiques antérieurs, ce malade de 22 ans se trouva transformé par l'emploi de la rovamycine à la dose de trois g par jour pendant deux semaines. L'expectoration passa de 150 à 25 cm^3 et une grosse amélioration fonctionnelle et subjective accompagna ces symptômes.

Nos observations favorables concernent aussi deux septicémies en rapport avec une endocardite à entérocoque à évolution lente et dont la résistance aux doses de 200 mg de terramycine par jour était puissante. La température se maintenait à 40°. Le traitement par la rovamycine (trois, puis quatre g par jour) normalisa progressivement la température cependant que les hémocultures se négativaient.

Résultat favorable également dans une septicémie à staphylocoques à point de départ rénal, chez un homme de 50 ans, l'hémoculture isolant un staphylocoque doré très sensible à la rovamycine. Aux doses de quatre, puis trois g par jour on vit la température passer de 40 à 37,°5 en quelques jours. Une réascension thermique à la suite d'une interruption

prématurée du traitement (au cinquième jour), fut rapidement maîtrisée par sa reprise, cependant qu'une diurèse importante préludait à la guérison de ce malade.

Nous ferons état également de succès au cours des angines érythématopultacées et même ulcéro-membraneuses, en dehors de l'angine diphtérique dans laquelle la flore est constituée par le staphylocoque catarrhalis, le streptocoque, et où la terramycine aux doses journalières de 2,50 g a entraîné en 24 heures une chute thermique de 39 à 37°. Très grosse amélioration locale et générale.

En dehors de ces indications, nous avons étendu le pouvoir de la rovamycine à des infections d'autre nature, soit parfaitement définies : streptococcies cutanées et surtout staphylococcies, soit dans certains états infectieux avec splénomégalie de cause indéterminée, dans lesquelles la rovamycine aux doses de trois g par jour amena une disparition des phénomènes fluxionnaires et de la splénomégalie.

Nous avons traité également des érythèmes polymorphes résistant à la pénicilline et la streptomycine, améliorés rapidement par la rovamycine aux doses de deux g par jour. Au cours d'infections par plaies chirurgicales ou accidentelles, nous avons pu observer de bons résultats, que ces plaies soient en rapport avec une staphylococcie, comme chez un de nos malades opéré d'une fracture ouverte de jambe, ou qu'il s'agisse d'une forme associée à d'autres germes pyogènes.

Nous noterons également une amélioration très rapide d'un panaris de l'index droit à staphylocoque qui semblait nécessiter une intervention ne pouvant pas, pour des raisons matérielles, être pratiquée immédiatement et chez qui trois g de rovamycine entraînèrent en 36 heures une disparition des éléments inflammatoires et infectieux locaux et généraux rendant inutile le recours de la chirurgie.

Enfin, chez deux autres malades atteints d'une furonculose généralisée datant de plusieurs mois, nous avons pu obtenir une guérison complète et qui se maintient depuis maintenant six mois, par l'administration de rovamycine aux doses de deux g par jour.

Telles sont nos constatations personnelles auxquelles il faudrait ajouter les résultats favorables obtenus dans certaines formes de péricardite et surtout les résultats intéressants dans les infections urétrales

non gonococciques. Au cours de ces urétrites, en effet, où les prélèvements ne montrent pas l'existence de germes définis, l'administration de rovamycine a entraîné assez rapidement une disparition des phénomènes locaux et de l'écoulement.

Enfin, dans un domaine plus particulier, Bogacz a noté l'action intéressante et comparée des antibiotiques sur la toxoplasmose où la rovamycine se retrouve en bonne place. Des résultats intéressants ont été obtenus également par Renoux sur des pneumopathies graves chez des sujets sous-alimentés dans un état général très précaire ainsi que dans le typhus exanthématique. C'est également sur des sujets en mauvais état général et vivant dans des conditions d'hygiène déplorable que Gate a noté des résultats favorables sur des staphylococcies cutanées.

En conclusion et pour résumer les principales indications de la rovamycine, nous noterons son action extrêmement rapide et favorable sur les angines, les pneumopatnies aiguës où la réaction est aussi fréquente qu'avec les tétracyclines.

Utilisée localement sous forme de sulfate lyophylisé, nous avons pu obtenir un assèchement d'un épanchement pleural enkysté et transformer l'évolution d'une plaie chirurgicale infectée de jambe.

Enfin, nous insisterons sur l'intérêt, dans les cas d'endocardite à entérocoques, de cet antibiotique qui, administré par la seule voie buccale s'est montré susceptible de transformer l'évolution et de négativer les hémocultures dans une affection dont on connaît la ténacité habituelle.

C'est ainsi que, déjà, en pathologie externe expérimentale, on a pu constater l'action remarquable de la rovamycine vis-à-vis des rickettsioses chez les souris (P. Giroud), que son action s'est trouvée vérifiée également dans des formes habituelles de typhus exanthématique et que nous avons vu son efficacité dans l'urétrite amicrobienne aux doses de quatre g par jour pendant cinq jours.

Du point de vue urinaire, des gonococcies aiguës ont réagi favorablement aux doses de deux à trois g administrées à deux reprises et à six heures d'intervalle.

D'une façon générale, en effet, la posologie peut être ainsi réglée. L'administration s'effectuant par voie buccale, on administre chez l'adulte trois g par jour en comprimés de 0,25 g répartis en trois ou quatre

prises dans la journée. Il est utile de poursuivre ce traitement tant que persistent les signes d'infection et même de le prolonger quelques jours après leur disparition. Cette prolongation est sans inconvénient car des doses de plusieurs centaines de grammes ne provoquent aucun retentissement digestif.

Chez l'enfant, on situe la posologie de 50 à 100 mg/kg répartis en trois ou quatre prises, doses qui peuvent être largement dépassées au besoin. Car, l'un des faits nouveaux observés au cours de l'emploi de cet antibiotique est l'intégrité des fonctions hépatiques et rénales de même que celle de la formule sanguine au cours de son administration et la tolérance digestive excellente chez tous nos malades.

Il est probable que d'autres indications tenant à des états infectieux les plus divers pourront s'ajouter à ces règles générales, d'autant plus que l'un des caractères de cet antibiotique est sa tolérance particulièrement bonne. Nous n'avons pas observé d'accidents digestifs chez tous nos malades. Deux d'entre eux seulement, et au début du traitement, ont eu des selles plus abondantes sans que l'on puisse parler de diarrhée véritable. Chez nos deux grands vieillards de 84 et 89 ans, la rovamycine n'a provoqué aucune perturbation intestinale, alors que chez l'un d'entre eux traité deux ans auparavant par la chlortétracycline, une diarrhée persistant pendant un mois avait été observée. Chez ces deux malades, des doses de quatre g par jour ont été parfaitement tolérées pendant plus de 20 jours.

Ces remarques rejoignent les constatations expérimentales qui montrent le peu de retentissement de cet antibiotique sur la flore colique et en particulier le groupe des coliformes. Sans doute, chez les sujets présentant un passé colitique important, on peut craindre une sensibilité particulière, mais chez de tels malades, il est facile de prescrire, en même temps que l'antibiotique, une médication antidiarrhéique symptomatique.

L'action sélective de la rovamycine sur les formes graves permet ainsi de lui associer d'ores et déjà une place importante dans la pathologie infectieuse courante où l'on pouvait à juste titre craindre de déclencher des réactions secondaires graves en utilisant les antibiotiques.

De tous ceux qui sont actuellement administrés *per os*, la rovamycine se caractérise par sa tolérance et son innocuité encore inégalées tout en

conservant une activité au moins égale et quelquefois supérieure à celle de ses devanciers.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARBIERI, D., Premières observations sur l'emploi clinique de la spiramycine, Communication à la *Soc. lombarde de sc. méd. et biol.*, (4 mars) 1955.
2. BOGACZ, J., Action comparée sur les toxoplasmes de diverses substances synthétiques et de quelques antibiotiques dont la spiramycine, *Presse méd.*, **63** : 166, 1955.
3. DARBON, A., et CROSNIER, R., Un an d'expérimentation clinique de la spiramycine en pathologie infectieuse, *Presse méd.*, **63** : 681, 1955.
4. DI MARCO, A., et GHIONE, M., Recherches sur l'activité antimicrobienne d'un nouvel antibiotique, la spiramycine (Rovamycine), Communication à la *Soc. lombarde de sc. méd. et biol.*, (4 mars) 1955.
5. DUREL, P., BAHAN, L.-R., et HARDY, P., Sur les affections vénéréologiques mineures, *Proph. sanit. et morale*, **6** : 120-132, 1955.
6. DUREL, P., et SIBOULET, A., Sur les urétrites non gonococciques, *Presse méd.*, **63** : 1,435, 1955.
7. FROMENT, R., ROMAND-MONNIER, J., BRUN, F., et DISSARD, Cinq observations de péricardite septique. Leur évolution constrictive éventuelle, *Arch. mal. cœur et vaisseaux*, **5** : 488, 1955.
8. GATE, J., et PELLERAT, J., Les staphylococcies dans le domaine dermatologique, Assises départ. médecine Lyon, 7 novembre 1954.
9. GATE, J., Les staphylococcies cutanées, *Maroc méd.*, **360** : 567, 1955.
10. GIROUX, P., Comparaison de l'action antirickettsienne du 5337RP ou spiramycine avec celle de l'auréomycine et de la terramycine, *Presse méd.*, **62** : 1,583, 1954.
11. LEPPERT, M. H., SPIES, H. W., KELLSW, W. F. T., ROSENTHAL, I. M., et PLAUT, S., Spiramycin in the treatment of infection, *Third symposium on antibiotics*, Washington, (2-4 nov.) 1955.
12. MARTIN, R., CHABBERT, Y., SUREAU, G., VÉRON, M., et MARTIN, L., Intérêt des antibiotiques nouveaux et des données du laboratoire (Communication au *XXXe Congrès français de méd.*, Alger, p. 67-119, 1955.

13. MARTIN, R., SUREAU, B., CHABBERT, Y., VÉRON, M., MARTIN, L., et CAYLA, E., Résultats des traitements comparés de la scarlatine par la spiramycine et l'érythromycine. Difficultés de diagnostic des formes bénignes, *Presse méd.*, **63** : 1,615, 1955.

14. MULLER, M. B., Formes cliniques, complications viscérales et traitement des staphylocoques, *Loire méd.*, **1** : 4-41, 1955.

15. N., Antibiotiques nouvellement isolés. Deuxième symposium annuel, *Pharm. J.*, **173** : 497, 1954.

16. N., Second symposium sur les antibiotiques, *Ant. méd.*, **1** : 37-39, 1955.

17. N., Deux nouveaux antibiotiques : la viomycine et la spiramycine, *Ann. méd. prat. et sos.*, p. 141, 1955.

18. PELLERAT, J., et MURAT, M., Recherches sur la sensibilité de différentes souches de staphylocoques à divers antibiotiques, *Presse méd.*, **63** : 166, 1955.

19. PINNERT-SINDICO, S., NINET, L., PREUD'HOMME, J., et COSAR, C., A new antibiotic : Spiramycin, *Ant. Annual*, p. 724-727, 1954-1955.

20. PINNERT-SINDICO, S., Une nouvelle espèce de streptomyces productrice d'antibiotiques *streptomyces ambofaciens n. sp.* caractères culturaux, *Ann. Inst. Pasteur*, **87** : 702-707, 1954.

21. RAVINA, A., et PESTEL, M., Un nouvel antibiotique français, la rovamycine, *Die Therapiewoche Congrès*, Karlshuhe, p. 638-41, (sept.) 1955.

22. RAVINA, A., PESTEL, M., ELOY, P., et DUCHESNAY, G., A french antibiotic : Rovamycin, *Third symposium on antibiotics*, Wahington (2-4 nov.) 1955.

23. RENOUX, G., DUPOUX, R., et HUET, M., Premiers résultats d'essais de la spiramycine, *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, **32** : 337-343, 1955.

24. SCHLIENGER, A. C., Étude comparative de la concentration sanguine de l'érythromycine et de la spiramycine après administration par voie buccale, *Thèse de Paris*, 1955.

25. VAYRE, J., et COMBEY, P., Toxidermie géante à type d'érythème polymorphe, *Lyon méd.*, **29** : 63, 1955.

FORMATION PROFESSIONNELLE

L'ENSEIGNEMENT DE LA MÉDECINE *

par

Pierre JOBIN

professeur d'anatomie à la Faculté de médecine de l'université Laval

MONSIEUR LE PRÉSIDENT,
MONSIEUR LE DOYEN,
MESSIEURS ET CHERS CONFRÈRES,

L'enseignement de la médecine au Canada français, voilà le sujet que nous osons aborder, fort d'une expérience personnelle certaine, appuyée sur des études sérieuses faites en comités, soit à Laval, soit en Europe ou aux États-Unis, soit encore par des contacts individuels avec nos collègues canadiens anglais et français, soit enfin au sein du Comité d'économie médicale où nous avons consacré plusieurs heures pendant la saison 1955-56 à l'étude de ce problème très discuté qu'est l'enseignement de la médecine, tant au point de vue scolaire que postscolaire, i.e., tant pour la formation de l'omnipraticien que pour celle du spécialiste.

La grande question est de savoir si le souci de l'enseigneur doit être de fournir aux élèves des techniques plutôt qu'une formation médicale.

* Travail présenté devant la Société médicale de Montréal en janvier 1955, puis revisé pour le forum du Congrès de Jasper, de l'Association des médecins de langue française du Canada, 1956.

D'autre part, notre art doit-il s'inspirer aux États-Unis plutôt qu'en Europe? Voilà des questions brûlantes d'actualité que nous ne craignons pas de soumettre à votre jugement car nous croyons fermement que la formation doit dominer la technique ; n'est-ce pas d'ailleurs cet équilibre constant que l'homme doit avidement rechercher dans l'éternel dilemme de la matière contre l'esprit en unissant l'une à l'autre?

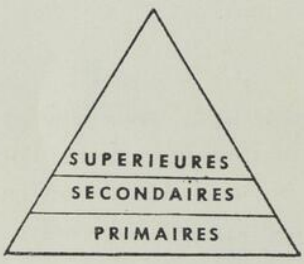
* * *

Nous allons aborder successivement les deux parties intéressantes de notre sujet, les études médicales et la spécialisation.

PREMIÈRE PARTIE

LES ÉTUDES MÉDICALES

Une vue d'ensemble des études qui contribuent à la formation du médecin nous permet de dire que l'homme aux études gravit les gradins d'une pyramide au bas de laquelle prennent place sur une large assise confortable et commune, les *études primaires* ; elles apportent les notions pratiques et rudimentaires du savoir, nécessaires et suffisantes pour donner accès aux métiers et au monde des techniques.



Puis notre futur médecin doit parcourir le long cycle des *études secondaires* où il entraînera son esprit à une rigoureuse discipline d'assouplissement et d'information générale, d'ordre spéculatif beaucoup plus que pratique ; il s'habituera au maniement des idées par comparaison des langues, des lettres, des arts, des civilisations et des systèmes philosophiques.

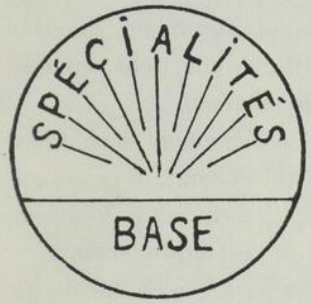
Après quoi, il sera apte à assimiler des techniques pratiques de plus haute envergure, de plus grande responsabilité sociale, et ce sont les *études supérieures* ; il s'adonnera alors à l'une des professions, dites libérales, pour lesquelles il a la préparation humaniste suffisante ; car il s'agit

bien ici d'apprécier et de diriger des activités sociales conséquentes, comme la justice, la santé, les échanges et la production.

Enfin, à ce cadre encore assez vaste des études supérieures, se superpose la *spécialisation* dans un champ encore plus limité de l'activité professionnelle.

C'est dans ces deux derniers étages de notre pyramide que se situent nos études médicales, qui forment le médecin de médecine générale, puis

ÉTUDES MÉDICALES



B — Bio-physiologie
A — Anatomie
S — Sciences connexes
E — Éthique

S — Séméiologie
P — Pathologie
É — Endocrinologie
C — Chirurgie
I — Interne (médecine)
A — Accouchements
L — Laboratoires (sciences de . . .)
I — Infectieuses (maladies . . .)
T — Thérapeutique
É — Électrologie
S — Spécialités (autres . . .)

notre spécialiste qui recherche une culture plus précise dans des cadres postscolaires cependant optionnels.

Les études médicales elles-mêmes peuvent se comparer à une sphère dans laquelle notre étudiant est enfermé ; il s'appuie sur une *base* commune, faite de biologie, d'anatomie, de physiologie et de diverses sciences élémentaires comme la physique et la chimie qui lui assurent les rudiments nécessaires à la compréhension des grands phénomènes de la fonction cellulaire, organique et systémique, normale et pathologique. Puis, dans les rayons les plus élevés de la sphère médicale, on lui montre les divers

aspects de la pathologie générale ou spéciale : ce sont les *spécialités* (voir graphique et légende).

C'est un tout bien homogène ; pour en dispenser l'enseignement, les universités forment des professeurs de carrière et font appel aux meilleurs spécialistes, dans le but évident de n'être pas inférieures aux plus hauts standards de la médecine moderne. Mais il arrive justement que l'enseignement de ces grands spécialistes risque de mettre l'étudiant dans un embarras extrême, car personne ne se soucie (ou si peu) de lui faciliter la tâche de corrélation, d'interdépendance et d'assimilation de ces diverses matières. Il faut à l'élève un tel esprit de synthèse, une telle capacité d'intégration que bien peu y parviennent convenablement.

Devant la complexité de ce problème de l'enseignement scolaire et la confusion des idées au sujet de la spécialisation, le Comité d'économie médicale, de l'A.M.L.F.C., a tenté d'y voir clair, d'en reviser les données du problème local et d'en supputer les chances de perfectionnement.

Nous avons eu le précieux avantage d'utiliser les services des douze membres du Comité en leur demandant de répondre individuellement à deux questionnaires détaillés, l'un portant sur les études médicales et l'autre sur la spécialisation. Ces médecins pratiquaient tous des genres différents de médecine : d'hôpital ou de quartier, de chirurgie ou d'obstétrique, d'enseignement ou même de groupe, chacun ayant en moyenne une vingtaine d'années d'expérience. Ces douze médecins ont apporté le fruit de leurs observations pour contribuer à la cause commune et aider les universités à améliorer les standards de leur enseignement.

Le premier questionnaire abordait l'importance relative des matières de base et des matières cliniques, de l'expérience à acquérir dans les laboratoires de la faculté et auprès des malades dans les hôpitaux, du rôle du professeur et des moniteurs, du sens pédagogique de l'enseignement, de la composition des stages de l'internat, etc.

Voici quelques réponses et suggestions faites par ces 12 médecins à nos questions :

I. — MATIÈRES DE BASE — LE NORMAL

1. *Quelles sont les matières prépondérantes dans votre formation médicale?*
L'anatomie et surtout la physiologie.

2. *Aimeriez-vous en savoir plus ?*
Oui, surtout en physiologie.

3. *Que suggérez-vous ?*
Plus de temps pour étudier et plus d'examens pour assimiler mieux.

4. ANATOMIE. Il y a trop de cours théoriques ? Et pas assez de travaux pratiques ?

Suggestions. Il faut insister sur l'anatomie du vivant, l'anatomie radiologique et l'anatomie de surface. Les professeurs doivent parler des applications en physiologie, en clinique et en recherche.

5. PHYSIOLOGIE. *Cours.* Il faut en augmenter le nombre car c'est la base de la pathogénie ; insister sur la physiologie générale, la génétique et l'aspect radiologique.

Travaux pratiques. Peu nombreux mais très bien expliqués car ils font la relation entre la clinique et la recherche.

Biochimie et pharmacodynamie. Très importantes à cause de la physiologie et de la thérapeutique.

II. — MATIÈRES CLINIQUES — LE PATHOLOGIQUE

PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET SÉMÉIOLOGIE. C'est la base des pathologies spéciales.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE. Moins de microscopie. Plus de macroscopie : autopsies. Faire le lien avec le malade : séances anatomo-cliniques.

PATHOLOGIES INTERNE ET EXTERNE, OBSTÉTRIQUE ET PÉDIATRIE. L'enseignement doit insister par ordre d'importance :

1° Sur les symptômes cliniques ;
2° Sur la physiopathogénie ;
3° Enfin, sur les examens de laboratoire.

Suggestions. L'hôpital universitaire est le moyen idéal pour donner une bonne formation médicale.

Spécialités. Elles doivent être enseignées par des spécialistes mais ils ne doivent donner que de simples aperçus généraux. Les cours sont trop savants et il y a trop de répétitions.

INTERNAT JUNIOR. 1 an rotatoire. Les quatre bases de la pratique générale sont : médecine, chirurgie, obstétrique et pédiatrie. Incluant : consultation externe et salle d'urgence.

ADDITION AU CURRICULUM ORDINAIRE. Il faut montrer aux étudiants en médecine à faire correctement : les pansements, la respiration artificielle, les injections (sous-cutanées — intradermiques — intraveineuses — musculaires — rachidiennes), la petite chirurgie.

CONSEIL. A des élèves de langue française, il faut des manuels français.

En conclusion de ce premier questionnaire, il faut admettre que le cours ordinaire de médecine doit tendre à donner une formation suffisante pour la pratique de la médecine générale ; pour y arriver, il faut des notions de physiopathologie ; comprendre, tout est là (les détails et les techniques sont dans les livres, tandis que la compréhension est dans l'enseignement). L'on admet que les professeurs sont instruits, mais ils doivent être aussi de bons pédagogues. De plus il leur est nécessaire de se livrer eux-mêmes à la recherche afin de pouvoir communiquer à l'étudiant cette vertu primordiale, la curiosité intellectuelle.

* * *

Au cours de la dernière année, il m'a été donné de vivre une double expérience en matière d'enseignement. A Paris, d'abord pendant le Congrès international des anatomistes, j'ai participé à un symposium sur l'enseignement de l'anatomie et ensuite à Swampscott, près de Boston, l'*Association of American Medical Colleges* m'a invité à son Institut sur l'enseignement de l'anatomie. De toute évidence, il nous faut élargir la compréhension des termes et réaliser que ce que l'on a discuté et étudié en groupe, ce sont toutes les matières de base, à travers l'anatomie. On retrouve cette même conception des matières de base jusque dans Rabelais : « La science n'est possible en médecine que grâce à de fréquentes anatomies. » Mais qu'est-ce que l'anatomie d'aujourd'hui ?

DÉFINITION. C'est la science de la structure du corps humain ; elle comporte plusieurs aspects : anatomie macroscopique (gross), histologie, embryologie, génétique, anatomie comparée, radio-anatomie et anatomie clinique.

DIVISIONS. L'anatomie peut être statique ou dynamique.

a) Statique. C'est celle qui ne considère que le cadavre, les lames histologiques et les pièces séparées, naturelles ou artificielles ;

b) Dynamique. C'est celle qui anime le cadavre et les pièces par le souci des applications du vivant, de la clinique et de la recherche ; les élèves regardent toujours le sujet de face et ils l'animent en retraçant sur eux-mêmes ou sur le voisin le point d'anatomie étudié. De plus, la notion d'anatomie s'est largement étendue depuis une cinquantaine d'années, d'abord par l'intégration de trois aspects différents d'une même matière : macroscopie, microscopie et embryologie, puis par l'entrée indiscutable de la biologie dans tout le domaine de la recherche, de l'étude et de l'enseignement de l'anatomie dynamique.

IMPORTANCE. L'anatomie est la pierre angulaire de toute la médecine non seulement parce qu'elle est la base sur laquelle s'appuient la physiologie et la pathologie, mais aussi parce qu'elle permet à l'élève de développer son sens d'observation et d'acquérir une notion exacte des *structures en trois dimensions* ; c'est ici que le toucher ajoute à la vue un élément indispensable à la compréhension vraie des choses. De plus, elle facilite les *généralisations et la synthèse* car les détails conduisent à la notion des organes et des systèmes. L'histologie en particulier facilite cette *intégration de la structure et de la fonction* car on ne peut pas faire de physiologie sans l'histologie et vice versa, d'autant plus que le siège de la recherche est l'histo-chimie cellulaire. L'enseignement bénéficie en tout premier lieu de cette conception parce qu'elle unifie des matières qui, par ailleurs ont tendance à être dissociées pour d'anciens besoins didactiques : embryologie, histologie, anthropologie. « L'anatomie dynamique est la meilleure tête de pont qui puisse aider l'élève à passer des matières de base à la clinique » (Normand L. Hœrr).

Et que faut-il penser des examens ? Les enseigneurs doivent s'évertuer à diminuer la tension nerveuse chez l'élève, bien qu'elle soit inévitable à toutes fins pratiques. Si les examens sont « un mal nécessaire »

dans tout programme d'étude, ils peuvent cependant servir à alléger la tension nerveuse de l'étudiant et à l'aider à mieux maîtriser puis exprimer sa science. Pour ce faire, beaucoup de professeurs rejettent les examens aux multiples petites questions pour préférer quelques grandes questions, genre essai ou problème. En général, on a tendance à recommander les examens périodiques fréquents et les bulletins d'appréciation globale à l'élève et aux parents.

Que faut-il penser de l'enseignement intensif ? Doit-on, a l'exclusion des autres matières, enseigner toute l'anatomie en 4 ou 5 mois, ou bien l'étendre sur 2 ou 3 ans en l'intercalant à d'autres disciplines? Personnellement, nous croyons qu'elle doive s'enseigner entièrement en un an et qu'il ne faut pas la reprendre en troisième ou quatrième année ; il vaut mieux laisser aux cliniciens le soin de faire les rappels nécessaires et *à l'étudiant l'occasion* de retourner lui-même *à ses volumes* pour rafraîchir sa mémoire, car c'est lui en définitive qui doit faire la plus *grande part de l'intégration.*

Cette intégration est relativement facile dans certaines matières : ainsi le système nerveux est souvent enseigné comme un tout à part où l'on considère la macroscopie, l'histologie, l'embryologie et la physiologie en un cours spécial. Pour les autres systèmes, c'est plus difficile. Il n'y a qu'un exemple d'intégration complète de tout le cours de médecine, c'est celui de l'université Western Reserve, à Cleveland. C'est un essai pédagogique à l'état expérimental seulement. Ce que nos enseigneurs peuvent et doivent faire, c'est d'intégrer dans une même période de temps tous les aspects d'un même chapitre de la médecine, ce qui facilitera grandement la tâche de l'élève.

COURS. On admet que le cours doit être sélectif et non encyclopédique, c'est-à-dire qu'il doit offrir assez de notions et de faits pour que l'étudiant puisse mieux comprendre sa médecine. *Il ne faut pas donner tous les détails*, car on ne cherche pas à faire de nos élèves des techniciens ou des spécialistes, mais on doit faciliter l'étude et la compréhension des principes de fonctionnement des organes et des systèmes. « A floor of learning rather than a ceiling .» *Nos étudiants sont capables de penser par eux-mêmes* ; s'ils en ont la chance, ils la prennent à tout coup ; c'est du moins mon expérience. On n'enseigne pas l'anatomie pour elle-même,

mais on montre à des hommes à l'étudier et à l'intégrer dans le tout médical. « Ce qui compte c'est ce qui reste une fois qu'on a oublié les détails .» Chez nos voisins, on parle beaucoup de diminuer les cours théoriques, mais certains sont arrivés à les réduire tellement qu'ils désirent aujourd'hui revenir à des normes moins rigoureuses, car ils constatent que le cours en lui-même peut apporter plus qu'une simple énumération de faits ; dans le même ordre d'idées, l'on sait que l'étudiant a besoin qu'on lui élargisse son angle de vision et c'est encore dans un cours que l'on peut le mieux faciliter l'intégration et la synthèse.

RÔLE DU PROFESSEUR

Méthode de travail. Le professeur doit montrer à l'élève :

a) Comment lire un livre avec profit, comprendre chaque détail, en extraire les points *importants* et en faire la synthèse ;

b) Comment suivre un cours, en lui demandant de lire d'avance la matière, de noter les idées importantes puis de les inscrire dans son manuel ;

c) Comment faire des travaux pratiques, en lui disant d'étudier d'abord, car ni le cadavre, ni la lame, ni la pièce ne seront assez éloquents pour lui révéler toute la science nécessaire ; puis de dessiner après avoir disséqué ou analysé la pièce du travail pratique. On conseille aux étudiants de s'imposer un horaire précis, de travailler par groupe de deux ou trois pour se poser des questions, se stimuler et contrôler réciproquement leur science. Ce qu'un vrai professeur peut faire de mieux, c'est d'éveiller la curiosité intellectuelle, donner une idée ou une référence.

Le rôle du professeur est donc d'aider l'élève à perfectionner sa méthode de travail et lui faire aimer la matière. Aussi faut-il substituer à l'enseignement de maître à élève un dialogue équilibré entre l'enseigneur et l'enseigné. L'anatomie est une matière merveilleuse qui développe l'esprit d'observation et l'enseigneur est là pour en faciliter l'intégration en illustrant son cours par des allusions aux matières connexes (embryologie, histologie, zoologie) puis par des applications à la clinique et à la

recherche, car la morphologie est la voie d'approche des fonctions. Telle est l'anatomie dynamique ; ce que nous disons de l'anatomie peut facilement s'adapter aux autres matières.

Le docteur J. H. Gibbon, dans son discours présidentiel à l'*A.M.A.*, en avril 1955, disait à ce sujet : « Pour inciter le jeune à s'éduquer lui-même il faut lui inculquer de la curiosité ; mais cela ne peut se faire que si le maître a le courage de dire « je ne sais pas ». Chaque heure de cours devrait comporter une dizaine de minutes de ces inconnus de la médecine. » On connaît l'histoire de ce vieux professeur qui, au cours de sa leçon inaugurale, s'appuie des deux mains sur de gros traités en disant à ses élèves : « I don't know much of it, but I know where to find it. »

N'essayons-nous pas de passer outre à ces données fondamentales de la pédagogie ? Si nous n'inculquons pas à nos jeunes un goût de l'étude et un sens critique averti, ils seront constamment, une fois diplômés, les victimes des opinions changeantes d'une littérature médicale exagérée autant par son abondance que par son manque de jugement.

IMPORTANCE DES SCIENCES DE BASE

La grande évolution scientifique de la médecine du XXe siècle consiste dans le développement de ses sciences de base ; c'est le retour de la clinique aux matières primordiales qui considèrent la structure et la fonction ; il faut bien reconnaître que la science médicale a compté sur l'anatomie physiologique et pathologique pour progresser et que toutes les recherches en médecine sont centrées sur les modifications structurales causées par des réactions physico-chimiques. C'est une évolution aussi impressionnante que l'ont été celles produites par l'introduction en médecine du scalpel et du microscope.

Il faut donc, dans une Faculté de médecine moderne, un personnel et un matériel adéquats pour être à la hauteur de ces exigences scientifiques. Le personnel enseignant doit être formé aux sciences de base afin de dispenser un enseignement à la page et le matériel doit être suffisant pour permettre à l'enseigneur de poursuivre des recherches personnelles.

LA RECHERCHE

Mais pour éveiller la curiosité intellectuelle chez l'étudiant, il faut que le professeur l'ait déjà. La recherche aide à acquérir et à développer cette curiosité.

La recherche est une œuvre d'investigation, de création ou de découverte. L'enseigneur qui ne fait pas de recherches se stérilise lui-même. Ce n'est pas nécessaire qu'il produise de grands travaux, mais il doit chercher la réponse à des questions d'ordre expérimental ; la recherche améliore l'enseignement (c'est l'opinion même des élèves, d'après un questionnaire récent) car c'est la curiosité intellectuelle et l'esprit de synthèse qui font le bon enseigneur. « Ce que l'on peut donner de mieux à l'élève, en plus d'une méthode de travail, c'est une référence ou une idée. »

Une bonne manière d'attirer les jeunes vers la recherche est de les y encourager et de leur donner libre accès à nos laboratoires puis de leur ouvrir des tribunes devant les sociétés savantes afin de les habituer à présenter leurs problèmes et à les soumettre aux feux d'une critique formatrice. « La *recherche fondamentale* permet de trouver des faits qui, pris isolément, ne paraissent pas avoir une utilité immédiate », a écrit Jérôme Conn dans son fameux discours : *Painting the background*. Elle constitue à la longue un fonds de réserve en disponibilité et qui pourra devenir très utile un jour ou l'autre. Cette recherche fondamentale offre de plus l'avantage d'inculquer à celui qui s'y adonne une discipline rigoureuse, une objectivité de pensée, un véritable esprit scientifique ; celui-ci à son tour éclairera et alimentera l'enseignement. Par conséquent, nos enseigneurs doivent pouvoir faire de la recherche, sans oublier que ceux qui songent sérieusement à faire des recherches appliquées en clinique devraient rechercher d'abord cette formation basale.

Ayons donc l'esprit d'équipe en médecine et réalisons que chacun selon ses moyens et ses talents fait sa part pour la santé. Personnellement, j'ai autant d'admiration pour le praticien général que pour le spécialiste, pour l'enseigneur que pour le chercheur. Aidons les chercheurs en créant un milieu favorable à la recherche, en recrutant des jeunes à l'esprit inventif et sachons enfin les mettre en valeur.

En résumé de cette première partie de notre travail, nous pouvons dire que les réponses au questionnaire du Comité d'économie médicale concordent avec notre expérience.

Il faut, pour former un bon médecin de médecine générale :

1° Un *programme scolaire* qui table sur les matières essentielles : l'anatomie, la physiologie, la pathologie générale, interne et externe, l'anatomo-pathologie, l'obstétrique et la pédiatrie ;

2° Un *enseignement* qui vise à faire comprendre les processus morbides en insistant sur la physio-pathogénie ;

3° Des *enseigneurs* qui y consacrent, non seulement leur vie, mais qui y mettent tout leur cœur avec un grain de pédagogie, afin de donner à l'élève le goût de la matière et une saine méthodologie.

Passons maintenant à la seconde partie de notre travail : l'enseignement postscolaire de la spécialisation.

DEUXIÈME PARTIE

LA SPÉCIALISATION

Mais d'abord, pourquoi faut-il des spécialistes ? Tout simplement parce que l'omniscience est devenue irréalisable aujourd'hui, à cause de l'extrême développement des sciences connexes. Pour obvier à cette complexité de la médecine, un groupe de douze médecins fondaient à Québec une société privée, dite de lectures médicales, et composée de spécialistes qui parcourent chacun les publications médicales qui les intéressent et qui, chaque mois, font rapport des nouveautés. C'est une formule qui permet de couvrir tout le champ des publications médicales et de tenir ses membres à la page, sans prétendre pour cela à une connaissance approfondie de toute la médecine pour tous et chacun de ces 12 médecins.

L'histoire nous apprend que l'homme a dû restreindre constamment le champ de ses connaissances au fur et à mesure qu'elles s'approfondissaient. C'est ainsi qu'autrefois des esprits transcendants pouvaient

s'adonner à de nombreuses matières : saint Thomas d'Aquin fait autorité à la fois en sciences, en lettres et en philosophie ; Gœthe en anatomie, en chimie, en littérature et en psychologie ; saint Albert-le-Grand en chimie, en astronomie et en philosophie. Mais aujourd'hui des esprits aussi transcendants doivent cependant se restreindre : Albert Schweitzer est docteur en médecine, en musique et en théologie ; Alexis Carrel gagne le prix Nobel pour la culture des tissus, puis il fait des essais philosophiques. Mais on s'aperçoit vite que les prix Nobel sont des gens très spécialisés ; non vraiment, l'omniscience n'est plus possible car « la vie est la table des matières d'un livre dont on n'a presque jamais le temps de lire même un seul chapitre au complet ». Aussi faut-il se spécialiser, dans la société contemporaine, en médecins, théologiens, commerçants, avocats, industriels, etc. Même en médecine, les sciences de base se sont tellement compliquées en physique, en chimie, en cytologie et en techniques, qu'il faut se spécialiser dans une partie seulement de la médecine afin de la maîtriser. Et encore, faut-il y mettre le temps et savoir s'imposer de lourds sacrifices.

L'on admet aujourd'hui qu'il faut 4 ou 5 ans, répartis comme suit :

Postscolaire
- 1 an : internat junior ;
- 1 an : internat senior ;
- 1 an : sciences de base ;
- 2 ans : spécialité.

Toujours d'après les réponses de nos douze médecins au questionnaire du Comité d'économie médicale et nos propres expériences, voici comment on peut organiser chacune des étapes de cet enseignement postscolaire. En principe, il faut tendre à atteindre le maximum de rendement, et cela, par l'enseignement individuel.

Internat junior :

L'internat junior dure un an et comprend quatre disciplines par rotation : médecine interne, chirurgie, obstétrique et pédiatrie, le tout incluant la salle d'urgence et les consultations externes.

Internat senior :

L'internat senior dure un an ; il est aussi rotatoire mais sélectif entre les divers Services de médecine et de chirurgie :

a) en médecine, on choisira parmi la neurologie, la cardiologie, la dermatologie et la gastro-entérologie ;

b) en chirurgie, on a le choix de stages en orthopédie, urologie, gynécologie, chirurgie du thorax et de l'abdomen.

Ces deux groupes de disciplines sont capables d'assurer la base d'une solide formation, mais à comparer la médecine et la chirurgie comme valeurs formatrices, il appert que la médecine interne l'emporte car, n'étant pas encombrée de laborieuses techniques, elle permet de consacrer plus de temps et d'attention aux processus pathogéniques.

De toutes manières les deux disciplines sont complémentaires et tous les candidats à la spécialité doivent s'y soumettre car elles procurent une assise générale suffisamment large et préviennent ainsi une spécialisation trop hâtive. N'oublions pas que « le meilleur spécialiste est encore celui qui l'est le moins », i.e., celui qui connaît le mieux sa médecine générale. Mon père me disait au début de ma carrière qu' « un médecin ne devrait se spécialiser qu'après avoir exercé la médecine pendant dix ans ».

Il faut donc admettre qu'il n'y a rien d'excessif à exiger deux années d'internat sous direction patronale avant de rechercher une spécialisation quelconque en médecine.

SCIENCES DE BASE

Pourquoi faut-il parler ici de sciences de base ? Nous le savons déjà, c'est par elles que la grande évolution de la médecine du XXe siècle s'est opérée et par leur influence en pathologie. La relation structure fonction est le point central de cette méthode qui permet de mieux comprendre le malade en nous permettant de voir plus clairement les phénomènes physico-chimiques qui se passent au niveau cellulaire. C'est cette tournure d'esprit vers l'anatomo-physio-pathogénie qui nous permet de mieux expliquer le processus morbide. Par conséquent, il faut, en post-scolaire, refaire sélectivement son cours de médecine si l'on veut être

vraiment à la page ; en effet, le médecin moderne n'est-il pas un homme formé aux sciences de base et qui se consacre au soin des malades ? Les sciences de base sont donc le substratum indispensable au succès en clinique.

SPÉCIALITÉ

Quant à l'étude de la spécialité même, qui dure au moins deux ans, il faut des possibilités d'enseignement théorique et pratique : *a*) théorique, i.e., auprès des grands maîtres, au pays ou à l'étranger, aux États-Unis ou en France ; *b*) pratique, i. e., au sein d'équipes éprouvées dans des centres susceptibles d'assurer une clientèle suffisante de malades, de même qu'une aide technique non seulement en clinique mais aussi en recherche expérimentale.

* * *

Néanmoins, nous avons quelques remarques judicieuses à faire au double point de vue de la qualité des études postscolaires et de l'endroit à choisir pour les poursuivre.

Études :

Les matières à étudier nous sont connues : ce sont l'anatomo-physiopathologie pour les sciences de base (même si d'autres préfèrent les termes d'histologie et de biochimie), car c'est la cellule qui règle notre entendement. De plus, tous ces barèmes académiques, internat, sciences de base et étude de la spécialité, sont non seulement admis mais exigés aujoud'hui par nos académies canadiennes de médecine (Collège royal du Canada et Collège de médecine de la province de Québec). Ils sont d'ailleurs des critères assez justes des exigences scientifiques de la médecine moderne.

Quant à la manière d'étudier et d'enseigner ces matières postscolaires, rappelons-nous bien que nous ne sommes plus à l'école primaire, que nous avons en main les meilleurs de nos élèves (environ 15% d'une classe), qu'ils sont mûrs physiologiquement et que nous devons psychologiquement les traiter comme des adultes qui recherchent une formation individuelle. Chacun connaît un degré d'avancement particulier et

celui-ci varie d'un sujet à l'autre. Donnons-leur un précepteur qui les guidera dans leurs études et qui les poussera aussi vite que chacun peut avancer sans retarder les autres. Laissons-leur beaucoup de temps libre pour étudier seuls, pour parcourir des références, pour réfléchir, et n'allons surtout pas leur imposer des horaires chargés qui les obligeraient du matin jusqu'au soir à subir un enseignement par trop didactique qui pourrait tourner au « bourrage de crâne ».

Organisons plutôt des cours avancés ; l'élève repassera par lui-même les notions élémentaires et l'enseigneur présentera la matière au degré d'avancement où elle est rendue avec toutes les avenues qu'il reste à explorer par la recherche fondamentale pour en clore le sujet ; que ces cours avancés soient rares ou espacés, afin que le candidat ait tout le temps voulu pour s'y préparer par lui-même ; que ces cours avancés soient prolongés par des colloques, des séminaires, des discussions sans apprêt qui seront véritablement des « dialogues équilibrés » sans autre intérêt pour l'enseignement magistral de haut en bas ; enfin, que chacun sorte de ces études avec des dossiers complets et bien à la page et n'oublions pas que le malade sera toujours l'instrument par excellence de l'assimilation ou de l'intégration. C'est à ce prix seulement que l'on pourra parler de formation médicale et, pour assimiler, pour penser, pour mûrir, il faut du temps.

Endroit :

Dans quel milieu est-il préférable d'étudier la spécialité ? Nous avons ici chez nous d'excellents hôpitaux d'enseignement et des laboratoires de Faculté qui offrent toutes les garanties d'abondant matériel humain et technique. Que nos jeunes épuisent d'abord toutes les possibilités de leur propre milieu dans lequel ils sont connus et où ils se meuvent à l'aise. Puis ils iront ailleurs parfaire leur formation, car rien n'égale la comparaison d'un milieu à l'autre, des méthodes de travail et des modes de penser, pour affiner le jugement d'un homme et élargir son angle de vision.

Hors du Canada français, il y a tout le Canada anglais qui offre l'avantage de refléter une double mentalité : celle des vieux pays, car beaucoup de nos universitaires viennent d'Angleterre, puis celle des

États-Unis, et c'est la plus apparente, car les facilités de langue et de voisinage rendent les contacts plus accessibles. Mais c'est encore le Canada.

Lorsqu'on parle d'aller à l'étranger, on pense aussitôt à la France et aux États-Unis ; c'est justement là que se place un choix difficile à faire et qui n'est pas indifférent.

États-Unis :

L'on sait qu'avant la dernière guerre mondiale, la majorité de nos jeunes médecins allaient en France. La route étant coupée à l'est, ils ont cherché et trouvé aux États-Unis des offres bien intéressantes. En effet le service militaire a laissé vacants de nombreux postes d'internes et de résidents. C'est alors que les Canadiens ont trouvé non seulement des places en abondance mais un accueil très sympathique et bien compréhensible. Parmi les avantages indiscutables, on trouve une résidence systématisée, avec au départ un contrat pour trois ou quatre ans comprenant salaire, logement, entretien et instruction. L'enseignement des sciences de base se fait de façon magistrale dans quelques écoles, fort achalandées par ailleurs. Ce sont là des avantages certains qui assurent un entraînement technique et didactique indiscutables.

Mais on peut objecter que le « *basic* américain » est trop didactique, trop complet, car on veut tout y dire, même le superflu ; il y a trop de cours théoriques, trop de standardisation, pas assez de temps libre, et pas assez de préceptorat individuel ; c'est un peu trop le moule commun, « le *pool* ». Pourtant nous ne sommes pas tous faits à la même image et à la même taille ; chacun ayant des goûts et des besoins différents ; nous avons affaire à des adultes et chacun veut avancer selon ses besoins et ses moyens. D'ailleurs quelques grands universitaires américains songent sérieusement à modifier cette formule de l'*intensive course* car elle ne procure pas assez de formation en profondeur.

La résidence, par ailleurs, tout en étant bien organisée, n'offre pas partout les mêmes garanties de formation ; en effet, certains hôpitaux dispensent l'enseignement des sciences de base, d'autres les favorisent, d'autres enfin n'en parlent pas du tout. D'année en année, le résident acquiert un meilleur entraînement technique et jouit de plus grandes

responsabilités auprès des malades, surtout en chirurgie. Mais il y a des hôpitaux où les patrons ne font que de rares apparitions et où les résidents ont la presque entière responsabilité de la marche du Service. Cependant, n'oublions pas que le résident est à l'entraînement et qu'il lui faut le contact quotidien avec le patron, sans quoi il risque de n'acquérir de la spécialité qu'une connaissance imparfaite, inférieure, surtout technique. S'il n'y a personne à ses côtés pour rectifier son jugement, guider ses pensées et faire, dans le malade comme dans toute la société, une juste projection de la science médicale, il risquera fort de toujours ignorer les plus belles sphères de la pensée médicale.

En résumé, on est presque toujours sûr de trouver aux État-Unis une excellente formation technique.

Europe :

Choisir l'Europe, c'est tout simplement se rappeler qu'on y trouve nos vieux pays d'origine, la France pour nous et l'Angleterre pour nos compatriotes. Y retourner, c'est remonter à la source pure d'une culture séculaire où l'humanisme est à l'honneur. Pour nous, le problème d'une véritable formation en spécialité commande le double aspect de la technique et de la culture. En négliger un, c'est se priver volontairement d'un atout imposant. Le docteur Louis de Bazy, de l'Académie française, s'inquiétant du sort du spécialiste qui ne recherche que la technique, écrit ce qui suit au sujet de l'impératif de la culture générale : « Le chirurgien (comme tout spécialiste) est enfermé dans un certain nombre d'impératifs matériels. Mais la matière cependant ne l'asservira pas car le chirurgien, traitant des choses de la vie, s'efforçant de pénétrer son mystère, continuera à s'adresser à des hommes qu'il ne pourra jamais traiter en série car il doit apporter, à son observation et à sa formation technique, les qualités de sa personnalité. »

Nous avons le devoir d'aller chercher en Europe la culture qui perfectionnera notre technique. Comment faire pour concilier ces deux exigences ? Nous croyons qu'il faille d'abord passer deux ans chez nous à faire l'internat et à étudier les sciences de base : pour cela nous avons les milieux et les hommes nécessaires, dans les laboratoires de nos Facultés et dans nos hôpitaux. C'est un *cours de base* qu'il serait facile de faire

fonctionner non seulement parce que nous avons le personnel enseignant disponible, mais parce que nous avons, dans les douzaines de jeunes médecins qui traversent la frontière chaque année, une clientèle toute trouvée et capable de stimuler un enseignement post-scolaire à nul autre inférieur. Avec l'esprit qui nous anime, nous pouvons réaliser facilement chez nous ce complément de notre formation médicale. Puis nous devons aller en France, pour nous cultiver. Maintenant que l'A.M.L.F.C. et les Facultés de médecine du Québec ont obtenu dans les hôpitaux français des résidences qui sont acceptées officiellement et qui répondent aux exigences du Collège royal et du Collège provincial, nous avons tout à y gagner et nous devons reprendre le chemin de l'Europe. Nous devons cependant y séjourner assez longtemps pour comprendre la largeur, la hauteur et la profondeur de vue et de pensée des Européens. Ils ont accumulé au cours des siècles, avec des monuments, des modes de vie et de pensée qui font notre admiration. Quand bien même ce ne serait que pour apprendre à parler élégamment ou correctement, le voyage vaudrait la peine d'être entrepris car notre langue s'enrichit au contact avec l'ancienne mère patrie.

Certains Canadiens français manifestent pour laFrance une agressivité particulière qui fait penser à du refoulement. Ils voudraient, par amour filial, que la France soit supérieure à l'Angleterre en politique, aux États-Unis d'Amérique en technique et aux Russes en nombre, quand, en réalité, ils ne leur sont supérieurs que par la pensée et la vie intellectuelle ou artistique. Ils lui font alors grief de ne pas nous donner en médecine tout ce que les Américains nous offrent. Il faut dire ici que, après la guerre, les médecins français ont eu un sursaut d'énergie, ils sont venus en Amérique et ils en ont rapporté justement ce qui leur manquait : la technique et la mise en valeur des sciences de base. Aujourd'hui, une équipe solide commence à se faire connaître, à Paris, à Lyon et dans les grands centres, qui se charge de rénover la médecine française à l'aide des développements américains.

CONCLUSION

Pour nous, la question est complexe mais claire : donnons à notre enseignement une allure française, la nôtre ; continuons à insister sur

les bases scientifiques de la médecine ; ayons plus de livres français dans nos universités ; organisons notre enseignement post-scolaire selon nos besoins et notre propre conception et ne craignons pas de nous manifester. Nous ne sommes plus des adolescents et nous pouvons vivre notre vie sans nous mettre à la remorque des autres. Ne soyons pas contre les autres, mais travaillons pour nous-mêmes.

BIOCHIMIE EXPÉRIMENTALE

ACIDES AMINÉS ET PROTÉINES
SYNTHÈSES ET ANALYSES *†

par

Louis BERLINGUET

docteur ès sciences, professeur agrégé,
assistant au département de biochimie

INTRODUCTION

Composition des protéines :

Les protéines forment un des groupes les plus importants et les plus complexes parmi les substances chimiques. Ce sont d'énormes molécules, de poids moléculaire très élevé.

Tandis que les glucides et les lipides sont plutôt des substances d'utilisation, nécessaires au métabolisme des cellules, les protéines consti-

* Travail reçu pour publication le 23 février 1956.

† Les travaux de recherche relatés dans ce travail, ont été effectués en grande partie dans les laboratoires du département de biochimie de la Faculté de médecine de l'université Laval et, partiellement, aux laboratoires de la *Distillation Products*, Rochester, N.-Y., du *National Cancer Institute*, Bethesda, Maryland et du *National Institute for Medical Research*, Londres, Angleterre.

Pour maintenir cette étude dans des limites raisonnables, toute la partie expérimentale des travaux purement chimiques a été supprimée. La partie historique a aussi été réduite au strict minimum.

tuent la structure, l'architecture fondamentale de la matière vivante. Elles sont les constituants essentiels des cellules animales et végétales. Plusieurs substances biologiques très importantes comme les gènes, les virus, les toxines, les anticorps sont des protéines.

Cette vaste distribution des protéines dans la nature et leur rapport étroit avec la vie animale en ont fait l'objet de nombreuses recherches. A cause de la complexité des structures et du manque de méthodes analytiques appropriées, ces recherches n'ont pas toutefois donné beaucoup d'informations sur la structure protéique.

On sait aujourd'hui que les protéines sont constituées d'un ensemble d'acides aminés, réunis entre eux par des liaisons peptidiques ; les différences entre les protéines ne proviennent pas uniquement de la nature de leurs constituants, mais bien plus de l'agencement et de la proportion des acides aminés dans la molécule protéique.

On sait aussi depuis longtemps que la scission des chaînes protéiques pour libérer les acides aminés constituants, peut se faire de trois façons :

a) par hydrolyse enzymatique ;
b) par hydrolyse acide ; et,
c) par hydrolyse alcaline.

Deux problèmes fondamentaux se posent donc pour l'élucidation de la structure d'une protéine.

Premièrement, une fois l'hydrolyse faite, il faut pouvoir identifier chacun des acides aminés ainsi libérés. Depuis l'avènement de la chromatographie sur papier, on peut dire que ce problème est résolu. Toutefois, si on identifie facilement les acides aminés, on parvient difficilement encore à les séparer les uns des autres, surtout lorsqu'il s'agit de quantités importantes.

Deuxièmement, pour pouvoir reconstituter la chaîne protéique, du moins en théorie, il faut pouvoir assigner un ordre quelconque aux acides aminés. C'est ce problème fondamental que les chercheurs étudient et essaient de résoudre.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous traiterons de quelques travaux de recherche que nous avons entrepris dans ce domaine.

Acides aminés naturels :

Très tôt on s'aperçut que la valeur nutritive des protéines est très différente des unes aux autres, cette différence provenant de la composition en acides aminés. Il fallut se rendre à l'évidence que ce sont les acides aminés, constituants des protéines, qui sont en fait essentiels à l'organisme, et non les protéines elles-mêmes. Des recherches plus poussées ont permis d'établir quels sont les acides aminés essentiels à l'homme et quelles sont les quantités de chacun de ces acides requises pour le maintien de l'équilibre azoté (Rose, 1954).

De par leur définition, les acides aminés sont des acides organiques qui contiennent un radical aminé ou iminé en position alpha. On peut prévoir un nombre quasi illimité de substances qui peuvent remplir ces conditions. On a donc convenu de réserver le terme d'« acides aminés naturels » pour désigner exclusivement les constituants provenant de l'hydrolyse des protéines animales ou végétales.

Malgré que l'on poursuivre depuis longtemps l'étude des acides aminés, ce n'est que pendant les dix ou quinze dernières années que l'on a pu comprendre, du moins en partie, leur rôle en nutrition et en thérapeutique. Cependant depuis quelque temps, des méthodes plus économiques de synthèse ont été élaborées, ce qui a rendu accessibles en plus grandes quantités plusieurs acides aminés et ce qui a ainsi facilité l'étude plus approfondie de leurs propriétés.

On peut obtenir les acides aminés soit par isolement à partir d'hydrolysats de protéines, soit par synthèse chimique. Il est relativement aisé d'isoler un petit nombre d'acides aminés des hydrolysats de protéines, lorsque les constantes physiques de ces acides s'y prêtent. Par exemple, la faible solubilité de la tyrosine facilite sa séparation des autres acides aminés qui sont plus solubles. Cependant la grande parenté chimique qui existe entre les acides α-aminés rend généralement leur séparation et leur isolement à l'état pur, très ardus. C'est ainsi qu'il est à peu près impossible d'isoler en grandes quantités les autres acides aminés. De plus, les méthodes de séparation n'étant pas encore parfaites, on risque d'obtenir comme contaminants des traces d'autres acides aminés.

Il semble donc que pour l'obtention de grandes quantités d'acides aminés, la synthèse organique soit la méthode de choix.

Dans la première partie de ce travail, nous exposerons donc quelques synthèses nouvelles d'acides aminés naturels.

Il est bon de noter que par synthèse chimique, on obtient toujours un mélange racémique des deux isomères optiques « D » et « L » ; la forme « L » étant celle sous laquelle les acides aminés naturels se retrouvent dans la chaîne protéique.

Acides aminés non-naturels :

Les acides aminés naturels sont des molécules relativement petites, dont la structure est simple et qui ne diffèrent pas tellement entre eux. Il n'en reste pas moins, que chacun d'eux a un rôle biochimique bien spécifique à jouer.

Il est donc intéressant de se demander quelle influence biochimique aurait un acide aminé non-naturel, c'est-à-dire un acide aminé dont la structure serait différente mais voisine d'un acide aminé dit naturel.

C'est tout le domaine des antagonistes biologiques qui ouvre tant de possibilités et d'espoirs dans la chimiothérapie du cancer et d'autres afflictions. Similarité de structure mais antagonisme dans l'effet biologique.

Par exemple, on trouve l'azasérine, dont la formule se rapproche de la sérine, et qui est utilisée avec succès contre certains genres de cancer et l'hexahomosérine, dont la formule se rapproche de la lysine et de la sérine est un facteur anémiant puissant.

Comme contribution à ce domaine de la chimiothérapie, nous avons synthétisé quelques acides aminés nouveaux par des méthodes entièrement nouvelles.

PREMIÈRE PARTIE

SYNTHÈSE D'ACIDES AMINÉS NATURELS

SYNTHÈSE DE LA DL-SÉRINE

La sérine (V) est un acide aminé important. Un de ses dérivés, l'azasérine,

$$N^2=CH-COOCH^2-\underset{\displaystyle NH^2}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

a été utilisé avec succès dans la chimiothérapie du cancer (Stock *et al.*, 1954, Fusari *et al.*, 1954). Malheureusement, la plupart des méthodes de synthèse de la DL-sérine ne sont pas satisfaisantes. Les produits de départ sont rares, dispendieux et ennuyeux à préparer. Les rendements en sérine sont de plus très faibles.

La meilleure méthode publiée jusqu'à ce jour est celle de King (King, 1947). Il condense quantitativement la formaldéhyde avec l'acétamidomalonate d'éthyle. Le produit intermédiaire étant instable, il doit le dégrader par étapes pour, finalement, obtenir la sérine. Lorsqu'il condense l'acétamido-cyanoacétate d'éthyle avec la formaldéhyde, l'hydrolyse, acide ou alcaline, ne donne pas de sérine.

Nous avons pensé qu'une meilleure synthèse pouvait être obtenue en partant de l'acétamidomalonate d'éthyle et de l'acétamido cyano-acétate d'éthyle, mais sans effectuer de condensation comme le fait King. Ces produits contiennent déjà le squelette carboné de la sérine et, au surplus il est facile de se les procurer.

L'apparition d'agents réducteurs puissants tels que les hydrures métalliques et leur récente application dans la réduction des esters en alcools (Berlinguet, 1954), nous a incité à étudier la réduction directe d'esters aminomaloniques N-substitués, et de l'acétamido-cyanoacétate d'éthyle.

Dans le cas des esters amino-maloniques N-substitués (I), trois possibilités pouvaient se présenter :

1° Aucune réduction : dans ce cas, le produit de départ donnerait la glycine (III) par hydrolyse acide ;

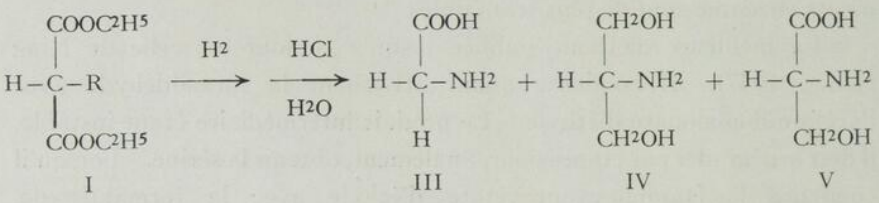
2° Une réduction simultanée sur les deux fonctions estérifiées, ce qui donnerait après hydrolyse acide, le 2-amino-1, 3-propanediol (IV) ;

3° Une réduction sélective sur une seule fonction estérifiée, ce qui donnerait l'ester éthylique de la N-acétyle sérine, lequel par hydrolyse donnerait la sérine (V).

Dans le cas de la réduction de l'acétamido-cyanoacétate d'éthyle (II), deux possibilités seulement étaient à prévoir : en effet, la réduction du radical nitrile ne pouvant se faire dans les conditions expérimentales

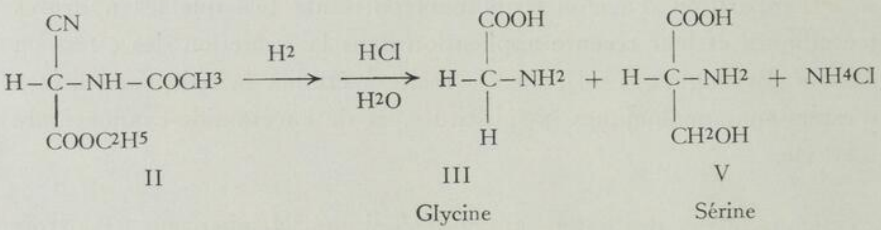
employées, les seuls produits prévus après hydrolyse acide, étaient la glycine (III) et la sérine (V).

Réduction d'esters amino-malonique N-substitués



R = –NH–COOCH3
–NH2
–NH–CHO
–NH–CO–C6H5
–N (CO)2–C6H4

Réduction de l'acétamido cyanoacétate d'étbyle



Nous espérions trouver des conditions expérimentales où les possibilités 1° et 2° décrites plus haut seraient absentes ou réduites à un minimum, la réduction ne portant que sur un groupe estérifié pour donner la DL-sérine. Nos prévisions se sont avérées exactes.

Plusieurs dérivés N-acylés de l'amino-malonate d'éthyle ont ainsi été réduits et hydrolysés. Dans tous les cas, nous avons effectivement trouvé un fort rendement en sérine, quelque peu de glycine et des traces de l'amino-alcool. Nous n'avons pas noté de différences fondamentales dans les rendements en sérine obtenus à partir des N-acétamido (I où R = NH-COCH^3) N-formamido (I où R = NH-CHO), N-phtalmido (I où R = N (CO)^2-C^{6}H^4 et N-benzamido (I où R = NH-CO-C^{6}H^5) malonates d'éthyle.

Dans le cas de l'amino-malonate d'éthyle non-substitué (I où R = NH^2) nous n'avons pas trouvé de sérine, ni de glycine, mais uniquement de l'ammoniaque, indiquant par là une décomposition de la molécule.

Tel qu'attendu, la réduction de l'acétamido-cyanoacétate d'éthyle (II), nous a donné de la sérine, pas d'amino-alcool, mais ici encore, une certaine quantité de glycine a été obtenue.

Dans toutes ces réductions, nous avons étudié les conditions expérimentales permettant d'obtenir le meilleur rendement possible en sérine, tout en réduisant au minimum la formation de glycine et d'amino-alcool.

Effets du solvant :

Lorsque l'ester à réduire est soluble dans l'eau, les meilleurs rendements en sérine sont obtenus par réduction dans ce milieu. L'insolubilité de quelques esters dans l'eau nous a obligé à effectuer la réduction dans l'alcool. Dans ce cas, la réduction est plus poussée et, nécessairement, le rendement en sérine diminue avec un accroissement correspondant du rendement en amino-alcool.

La réduction de l'acétamido-cyanoacétate d'éthyle, ne peut donner de 2-amino-1, 3-propanediol, par conséquent, dans ce cas bien particulier, les rendements en sérine ont été plus élevés lorsque la réduction a été faite en milieu alcoolique.

Effets de l'agent réducteur :

De tous les agents réducteurs essayés, c'est l'hydrure de sodium et de bore ($NaBH^4$) qui nous a donné le meilleur rendement en sérine. Les hydrures de potassium et de bore (KBH^4), de lithium et de bore ($LiBH^4$) n'ont pas augmenté les rendements. Quant à l'hydrure de lithium et d'aluminium ($LiAlH^4$), son pouvoir réducteur est beaucoup trop puissant et nous n'avons pu déceler la moindre trace de sérine par chromatographie.

Influence des autres conditions expérimentales :

Les concentrations respectives de l'ester et de l'hydrure, l'ordre d'addition des réactifs en présence, le pH du milieu ainsi que la plus ou moins grande surface de contact entre l'ester et l'hydrure, tout cela n'affecte en rien le rendement en sérine. Une augmentation de température toutefois décroît ce rendement.

Conclusions :

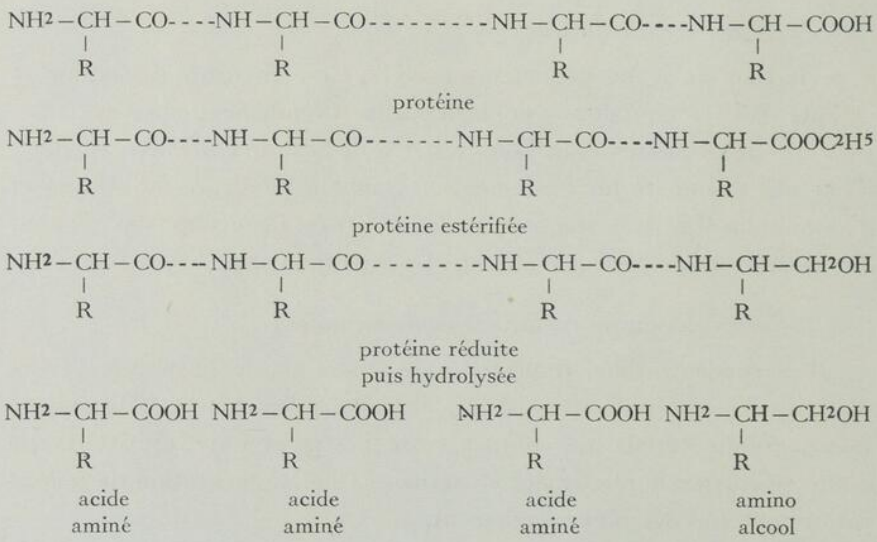
De tous ces travaux, il ressort :

1° Que la réduction de certains esters par les hydrures de potassium et de bore, et de sodium et de bore peut s'effectuer en milieu aqueux, ce qui avait déjà été mis en doute par plusieurs auteurs (Stone, 1955) ;

2° Que cette réduction sélective permet d'obtenir la sérine avec un excellent rendement par une méthode simple et à partir de produits très facilement accessibles.

SYNTHÈSES D'AMINO-ALCOOLS DÉRIVÉS D'ACIDES AMINÉS

Les 2-amino-alcools sont des composés importants au point de vue pharmacologique et physiologique (Grignard, 1941). L'avènement des nouvelles méthodes analytiques permettant l'étude des structures protéiques (Khorana, 1952) leur confère aussi une grande importance. En effet, dans ces méthodes analytiques, la chaîne protéique est estérifiée, puis réduite par un hydrure métallique, lequel hydrure ne réduit que l'acide aminé terminal de la chaîne. Après hydrolyse, on obtient un amino-alcool correspondant à l'acide aminé terminal, et un mélange d'autres acides aminés. Par identification de cet amino-alcool, on peut déterminer quel acide aminé se trouvait au bout de la chaîne protéique.



Nous avons voulu développer une nouvelle méthode de synthèse de cette classe de composés. Une méthode permettant d'obtenir ces amino-alcools consiste à réduire les acides aminés correspondants (Karrer *et al.*, 1921, 1922) ou bien leurs esters éthyliques (Enz, 1946) ou encore leurs esters éthyliques acétylés (Marrer, 1922, et Barrow, 1935).

D'autres chercheurs ont essayé la réduction catalytique des acides aminés estérifiés au moyen d'hydrogène (Christman, 1938, et Ovakimian, 1940, 1941) ou des acides α-benzylés correspondants (Stoll, 1943). Dans tous les cas, les rendements étaient très faibles. Différentes réductions au moyen des hydrures métalliques ont été employées récemment. Ainsi Karrer (1948-1949) a réussi à réduire les esters des acides aminés en amino-alcools correspondants avec des rendements variant de 50 à 85 pour cent. Dornow et ses collaborateurs (1950) ont aussi réduit les mêmes esters avec l'hydrure de lithium et d'aluminium, de même que Fromageot et ses collaborateurs (1950), qui ont aussi étudié le comportement chromatographique des amino-alcools obtenus de cette façon.

Finalement, Vogl et Pohm (1952) ont réduit directement les acides aminés dans le tétrahydrofuranne bouillant, au moyen des hydrures métalliques.

Dans toutes ces méthodes, les quantités d'amino-alcools ainsi obtenues sont faibles. Si on désire de petites quantités d'amino-alcools optiquement actifs, ces méthodes de réductions sont toutes indiquées. Mais si on désire, au contraire, des quantités plus considérables et si l'activité optique n'a pas d'importance, il vaut mieux faire la synthèse totale, sans passer par l'intermédiaire des acides aminés.

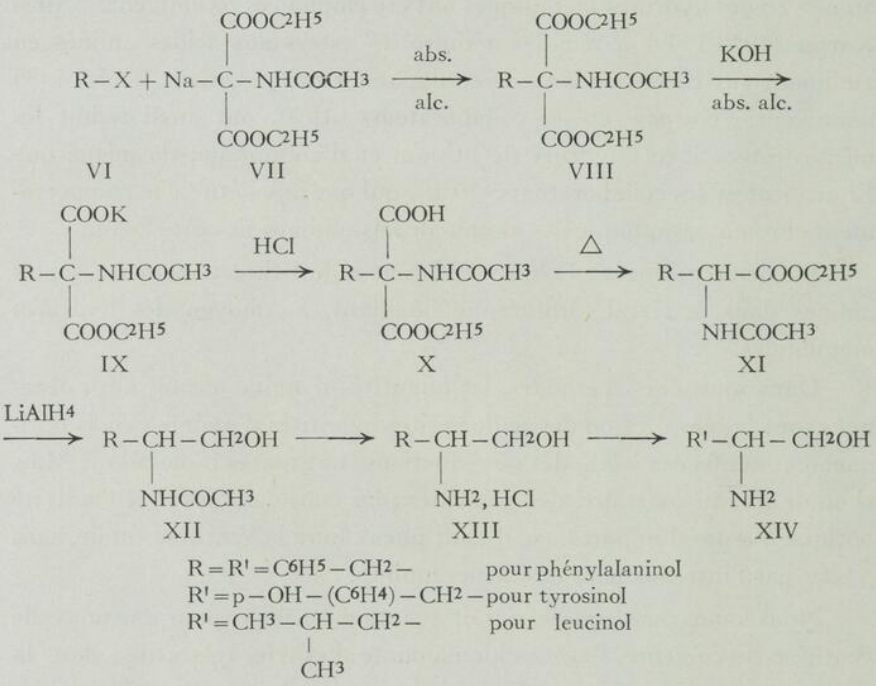
Nous avons pensé qu'il y aurait avantage à utiliser pour une nouvelle synthèse de ce genre, l'acétamidomalonate d'éthyle, très utilisé dans la synthèse des acides aminés. En fait, c'est un produit de départ d'une des méthodes classiques de synthèse d'acides aminés (Albertson, 1945, 1946, et Snyder, 1945).

Nous avons ainsi condensé l'acétamidomalonate d'éthyle (VII) avec un dérivé halogéné alkylé (VI). Les rendements moyens obtenus dans ces condensations sont de l'ordre de 80 pour cent. Le di-ester obtenu (VIII) a été monosaponifié avec un équivalent d'hydroxyde de potassium dans l'alcool absolu. Ce sel de potassium (IX) a été alors

acidifié et l'ester acide (X) a été isolé avec un rendement moyen de 80 pour cent.

Après une décarboxylation obtenue par chauffage de l'ester N-acétamidé acide (X) à 150°C., l'ester éthylique N-acétamidé (XI) formé (rendement de 90 pour cent) a été réduit par l'hydrure de lithium et l'aluminium dans l'éther absolu ou le tétrahydrofuranne pour donner l'alcool N-acétamidé (XII).

Nous avons toujours effectué la réduction à froid pour empêcher le plus possible la réduction du lien peptidique (Crawhall, 1952).



Dans le cas du O-méthyl, DL-tyrosinol, le dérivé acétamidé a été isolé et recristallisé de l'éther. Mais pour les autres alcools N-acétamidés, nous avons hydrolysé immédiatement les liquides pour ainsi obtenir les chlorhydrates des 2-amino alcools correspondants (XIII) avec des rendements variant de 70 à 80 pour cent.

Pour obtenir les amino-alcools à l'état libre, nous avons passé les chlorhydrates sur des colonnes de Permutit S-1.

Quant au O-méthyl, DL-tyrosinol, nous avons scindé le radical méthylique par hydrolyse prolongée avec un mélange d'acide bromhydrique à 48 pour cent et d'acide acétique glacial.

Pour conclure, disons que cette méthode de synthèse semble être générale et que les rendements obtenus sont excellents. Nous avons ainsi obtenu le DL-phénylalaninol, le DL-leucinol et le DL-tyrosinol.

SYNTHÈSES D'ACIDES AMINÉS NON-NATURELS

Dans le but d'étudier l'action biochimique d'acides aminés non-naturels dont la structure se rapprocherait de la sérine, nous avons pensé synthétiser des acides O-alkoxylés, α-aminés, de formule générale :

$$R-O-(CH_2)_x-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH \qquad H-O-(CH_2)-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

sérine

Peu d'acides de ce genre ayant été décrits dans la littérature, nous avons dû nous adresser à des méthodes de synthèse nouvelles.

a) Acide α-amino, δ-phénoxy-valérianique :

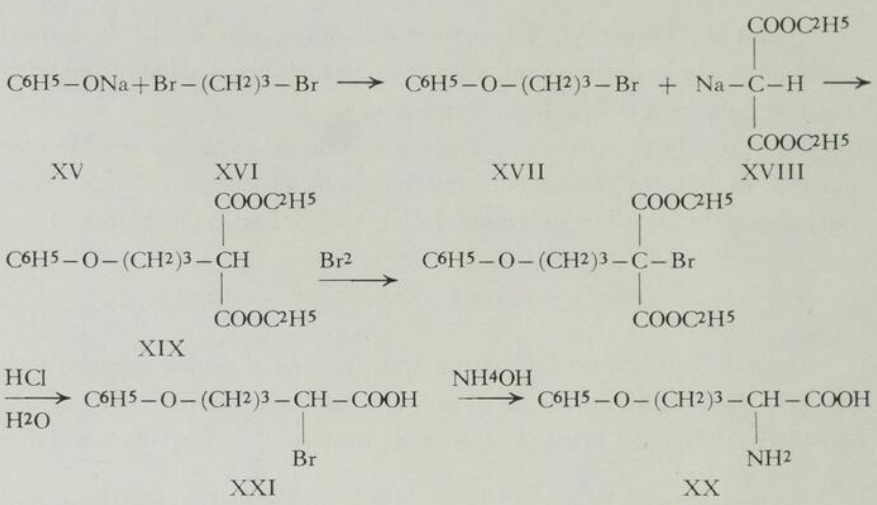
Nous avons tout d'abord condensé le phénolate de sodium (XV) avec le dibromure de tri-méthylène (XVI) suivant la méthode déjà décrite dans la littérature (*Org. Syntheses*). Le γ-phénoxy-bromo-propane (XVII) ainsi obtenu fut ensuite condensé avec le sel de sodium du malonate d'éthyle (XVIII) suivant la méthode habituelle. Après halogénation et hydrolyse du produit intermédiaire (XIX), nous n'avons pu isoler que des traces de l'acide aminé voulu (XX).

Nos essais se sont avérés infructueux pour deux raisons :

1° L'halogénation ne se limite pas seulement à l'hydrogène en position alpha, mais porte aussi sur le noyau aromatique ;

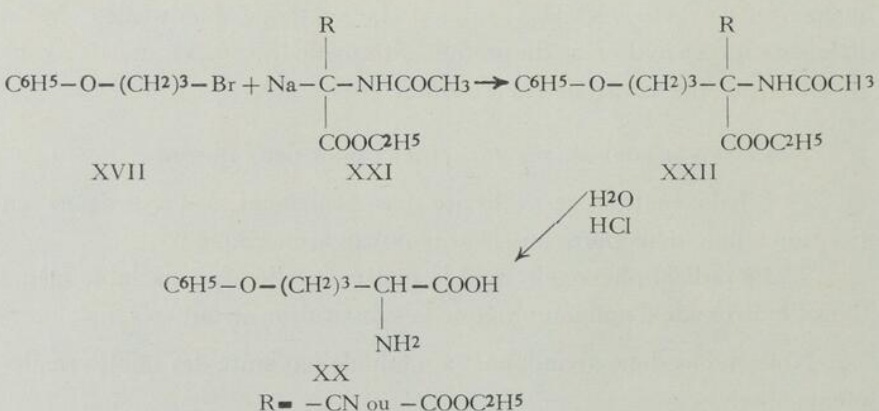
2° Le radical phénoxylé rend la molécule tellement insoluble même dans l'hydroxyde d'ammonium, que la substitution se fait très mal.

Nous avons donc abandonné la méthode par suite des faibles rendements obtenus.



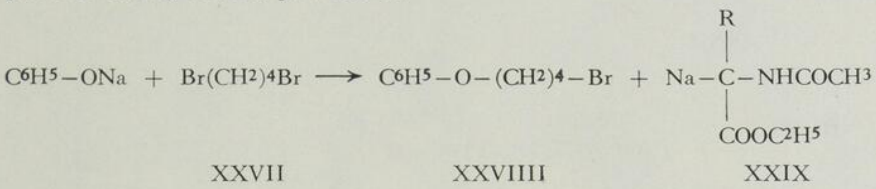
C'est alors que nous avons tenté la condensation du γ-phénoxy-bromo-propane (XVII) avec, cette fois, l'acétamidomalonate d'éthyle (XXI où R = $COOC^2H^5$) et ensuite avec l'acétamido-cyano-acétate d'éthyle (XXI où R = CN). C'est ainsi que par hydrolyse des produits intermédiaires (XXII), nous avons pu obtenir l'acide α-phénoxy, α-amino-valérianique (XX) à l'état pur. Nous avons caractérisé ce nouvel acide aminé non-naturel en faisant les dérivés suivants : picrate, p.f. 165°C. ; hydantoïne, p.f. 160°C. ; φ-uréidé, p.f. 149°C.

Les rendements totaux à partir de l'un ou de l'autre des produits intermédiaires sont de 40 à 50 pour cent.

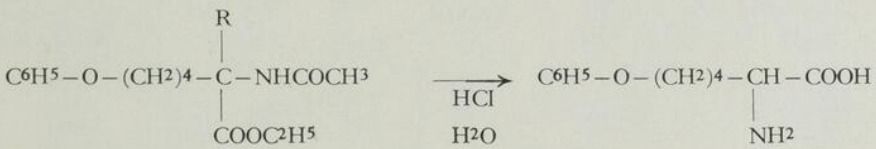


b) Acide α-amino, ϵ-phénoxy-caproïque :

Nous avons adapté la synthèse décrite plus haut à l'obtention d'un homologue supérieur, l'acide α-amino, ϵ-phénoxy-caproïque (XXXI). Nous avons substitué au dibromure de tri-méthylène le 1, 4-di-bromo-butane (XXVII). Ce dernier a été condensé au phénolate de sodium, puis l'intermédiaire ainsi obtenu (XXVIII) a été condensé à l'acétamido-melonate d'éthyle (XXIX où R = $COOC^2H^5$) et à l'acétamido-cyano-acétate d'éthyle (XXIX où R = CN). Par hydrolyse des produits intermédiaires (XXX), nous avons obtenu l'acide α-amino, ϵ-phénoxy-caproïque (XXXI) avec des rendements totaux de 60%. Nous avons caractérisé ce nouvel acide aminé au moyen des dérivés : benzoylé, p.f. 148°C. ; φ-uréidé, p.f. 160°C.



XXVII XXVIIII XXIX



XXX XXXI

R = CN ou $COOC^2H^5$

c) Acide α-amino, γ-éthoxy butyrique :

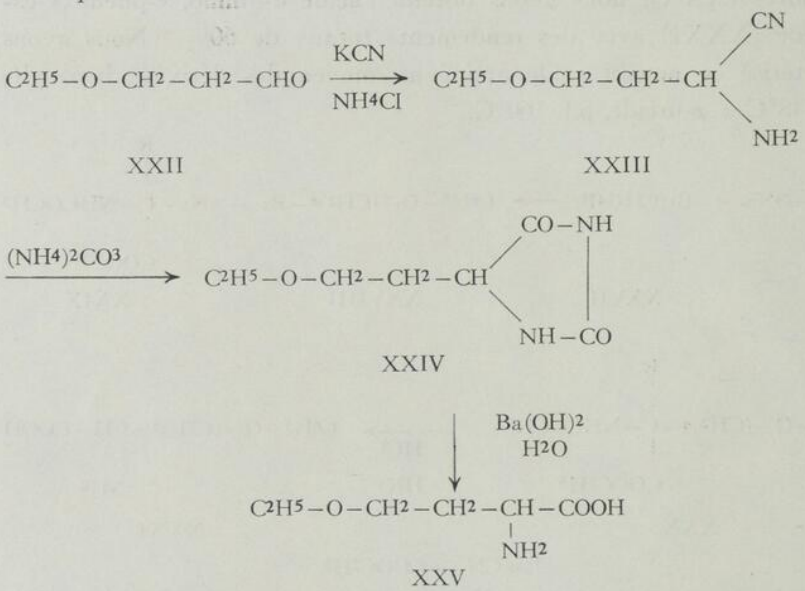
L'acide α-amino, γ-méthoxy butyrique a été préparé pour la première fois par Nadeau et Gaudry (1949) par réaction du 5 (β-chloroéthyl) -hydantoïne avec l'éthylate de sodium, et hydrolyse alcaline du produit intermédiaire.

Vu l'accessibilité de la β-éthoxypropionaldéhyde (XXII), nous avons pensé synthétiser l'acide aminé correspondant (XXV), lequel n'a jamais été décrit dans la littérature chimique.

C'est ainsi qu'en faisant réagir la β-éthoxypropionaldéhyde (XXII) avec le cyanure de potassium et le chlorure d'ammonium, suivant la

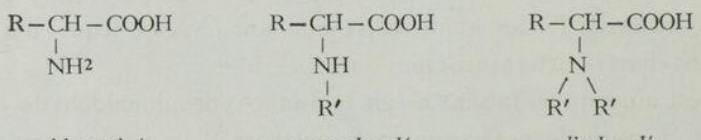
méthode classique de Strecker (1950), nous avons obtenu l'amino-nitrile correspondant (XXIII), lequel par traitement avec le carbonate d'ammonium nous a donné l'hydantoïne (XXIV). Après hydrolyse alcaline de cette dernière, nous avons obtenu l'acide α-aminé, γ-éthoxy butyrique (XXV). Nous avons caractérisé ce nouvel acide aminé en faisant les dérivés suivants : benzoylé, p.f. 107°C. ; φ-uréidé, p.f. 130°C. ; hydantoïne, p.f. 128°C.

Les rendements en acide aminé à partir de l'aldéhyde, sont de l'ordre de 30 pour cent.

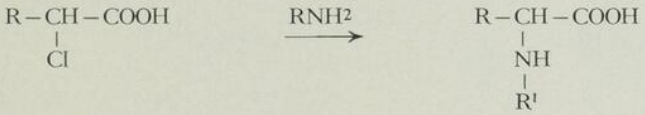


d) Synthèses d'acides aminés N-alcoylés :

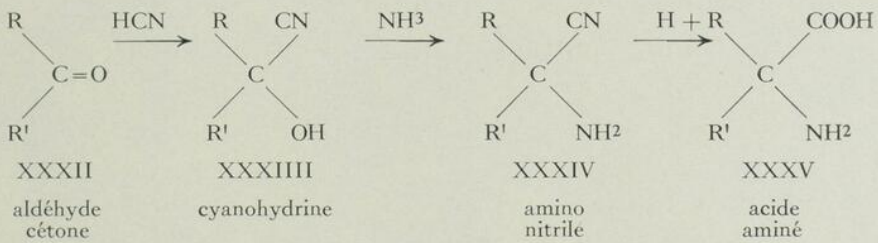
Les acides aminés naturels peuvent être alcoylés sur l'atome azoté par des radicaux méthylés, éthylés, etc. Malheureusement, les méthodes permettant une telle alcoylation n'offrent guère de possibilités. En effet, trop souvent on ne peut arrêter la réaction et on obtient une dialcoylation.



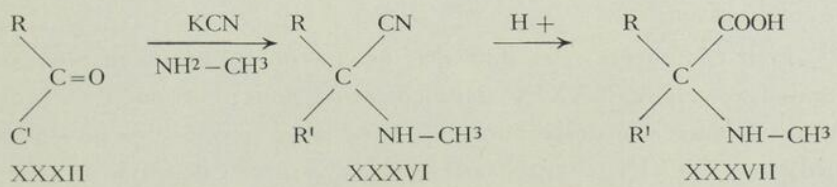
Une des rares méthodes permettant une mono-alcoylation consiste à utiliser l'acide α-halogéné correspondant, lequel est mis en présence de l'amine choisie. Encore faut-il avoir l'acide α-halogéné, lequel dans certains cas, est relativement difficile à obtenir.



Dans le but de pouvoir obtenir des quantités appréciables d'acides aminés non-naturels ainsi alcoylés nous avons entrepris une méthode de synthèse, basée sur la méthode classique de Strecker (1950).

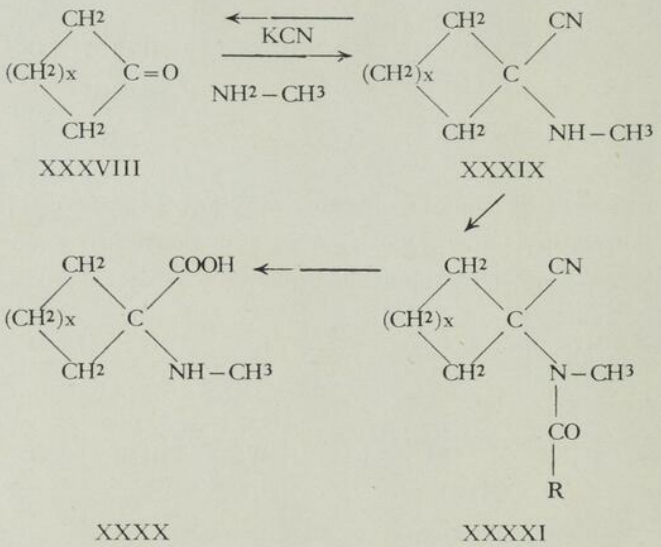


Ainsi, par traitement d'une aldéhyde ou d'une cétone (XXXII) au moyen du cyanure de potassium et d'une amine, on obtient l'amino-nitrile substitué correspondant (XXXVI). Les rendements de cette condensation sont le plus souvent excellents. Cet amino-nitrile substitué doit normalement par hydrolyse acide, donner l'acide aminé N-alcoylé correspondant (XXXVII).



Malheureusement, dans les cas que nous avons étudiés, nous n'avons pu déceler que des traces des acides aminés prévus. C'est ainsi que la cyclopentanone et la cyclohexanone (XXXVIII), traitées par la méthyl-

amine et le cyanure de potassium, n'ont jamais donné après hydrolyse acide, les acides 1-carboxy, 1-méthylamino-cyclopentane et 1-carboxy, 1-méthylamino-cyclohexane (XXXIX).



XXXVIII XXXIX XXXX XXXXI

R = CH_3 ou $-C_6H_5$
x = 2 ou 3

Tout ce que nous avons pu déceler après hydrolyse, c'est la présence en très grande quantité de la cétone de départ (XXXVIII). Ceci indique donc qu'il existe un équilibre chimique lors de la formation du méthylamino-nitrile (XXXIX). Cet équilibre irait de droite à gauche lors de l'hydrolyse acide, décomposant ainsi au fur et à mesure le produit de condensation.

Pour contourner cette difficulté, nous avons pensé qu'en bloquant l'amine secondaire (XXXIX) par alcoylation, nous pourrions ainsi éviter cette tendance à la décomposition. C'est ainsi que les produits intermédiaires (XXXIX) ont été traités par le chlorure de benzoyle ou encore par l'anhydride acétique pour donner les dérivés benzamidé et acétamidé correspondants (XXXXI). Les composés ainsi formés se sont comportés tel que prévu lors de l'hydrolyse. Nous avons donc pu isoler, avec d'excellents rendements, les deux acides aminés attendus (XXXX).

Cette méthode semble être générale, et dans les quelques cas essayés à date, nous avons toujours vérifié que les rendements en acides N-méthylés sont supérieurs lorsque l'on passe par les intermédiaires alcoylés mentionnés.

Nous avons donc là une méthode générale, permettant l'obtention facile et avec de bons rendements d'acides aminés non-naturels, jusque-là difficiles à préparer.

DEUXIÈME PARTIE

ANALYSE DES ACIDES AMINÉS PAR CHROMATOGRAPHIE

Lorsqu'on effectue la synthèse chimique d'un produit, il faut ensuite s'assurer, par analyse, de l'authenticité de ce produit. Les méthodes d'analyses des substances biochimiques étaient, jusqu'à ces dernières années, relativement peu nombreuses, peu précises et requéraient un appareillage dispendieux et compliqué.

Dans l'étude des structures protéiques, les chimistes trouvaient devant eux une barrière presque infranchissable. C'était le manque de méthodes analytiques appropriées. On avouait franchement être rendu au terme des réalisations permises par les méthodes alors existantes (Stein, 1946).

Heureusement, à la même époque, Consden, Gordon et Martin (1944) découvrirent enfin la méthode analytique qui répondait exactement aux besoins des chercheurs, et qui valut d'ailleurs à ses auteurs le prix Nobel.

La chromatographie est une méthode rapide, simple, très précise, demandant peu d'appareillage et à la portée de tous les laboratoires.

CHROMATOGRAPHIE SUR COLONNE

On peut définir la chromatographie sur colonne comme étant un procédé technique d'analyse qui consiste dans la percolation à travers une matière finement divisée ou poreuse, d'un liquide contenant les substances à séparer. La séparation s'effectue par migration différen-

tielle dans ce milieu, cette migration étant causée par le mouvement d'un solvant.

La méthode elle-même est relativement ancienne. Le Russe Michel Tswett (1906 et 1910) publia le premier, un travail sur la séparation des chlorophylles au moyen d'une adsorption sur colonne. Après quarante ans d'oubli, on vit dans cette méthode, la solution à plusieurs problèmes techniques. De tous les laboratoires, une foule d'applications et de raffinements surgirent. Mais le principe fondamental reste toujours le même.

Il s'agit de placer au haut d'une colonne le liquide contenant le mélange à fractionner. Les substances sont alors adsorbées sur le contenu de la colonne, contenu qui peut être de l'amidon, de la silice, de l'alumine, de la cellulose, etc.

Par le passage d'un solvant, préalablement choisi, on peut déplacer une à une les substances, et les faire migrer vers le bas de la colonne à un rythme différent. Il s'agit alors de recueillir chacune des fractions. Si on est en présence de substances colorées (comme les chlorophylles) ou fluorescentes, le travail se trouve simplifié. Autrement, on doit faire appel à des méthodes spéciales pour détecter sur la colonne ou dans l'éluat, les différents composants.

LA CHROMATOGRAPHIE SUR PAPIER

Considérations théoriques :

Depuis sa mise au point par Consden, Gordon et Martin (1944), la chromatographie sur papier a connu un développement considérable. Son application, d'abord limitée aux acides aminés et aux peptides, s'est rapidement étendue aux sucres (Partridge, 1948) aux acides gras (Lugg et Overell, 1947), aux pigments naturels (anthocyanidines, porphyrines, flavines, ptérines, caroténoïdes et chlorophylles) et aux ions minéraux (Lederer, 1948). Nous ne connaissons guère actuellement de limites à son application.

On peut se demander quelles sont les causes de ce développement si rapide. Elles sont doubles : simplicité et précision de la technique.

Pour pratiquer cette méthode, il suffit d'avoir un papier filtre de bonne qualité, et un récipient convenable, dont les dimensions peuvent varier de celles d'un tube à essai à celles d'un aquarium.

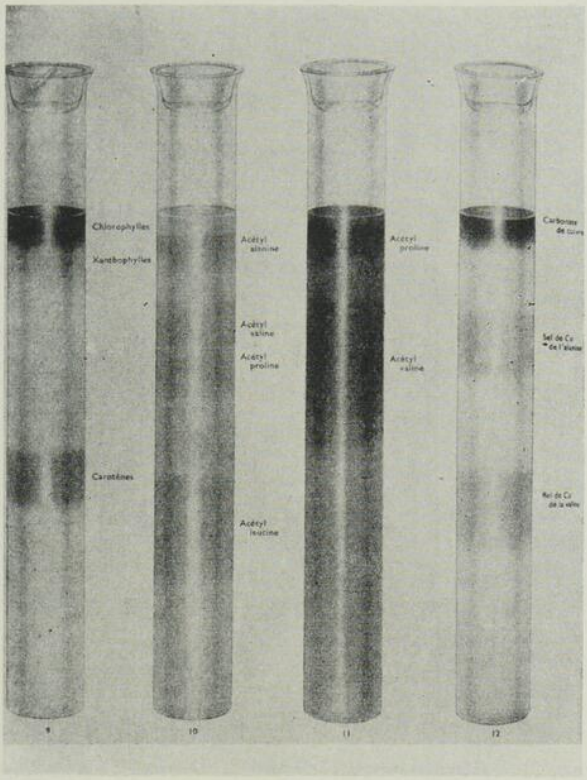


Figure 1. — Illustration de la chromatographie sur colonne.
(Extraite de *Endeavour*, **6** : 23, 1947.)

Les colonnes de la figure 1, contiennent de l'oxyde de magnésium ou du gel de silice.

Les colonnes de l'extrême gauche et de l'extrême droite nous font voir des substances fortement adsorbées au haut des colonnes. Elles ne se meuvent pratiquement pas par élution, alors que d'autres bandes contenant des substances moins fortement adsorbées, s'échelonnent vers le bas.

On dépose une goutte de la solution à étudier à quelques pouces de l'un des bords du papier, puis on place la feuille verticalement de façon à ce que le bord portant la goutte soit immergé dans une cuve contenant un solvant non miscible à l'eau (par exemple du phénol ou du butanol satu-

ré d'eau). L'immersion peut se faire par en haut ou par en bas, selon que nous pratiquons la chromatographie descendante ou ascendante. Le tout est placé dans une enceinte fermée, saturée des vapeurs d'eau et du solvant utilisé. Le solvant descend ou monte lentement par capillarité et les substances du mélange à étudier se déplacent suivant leur coefficient de partage. Les substances les plus liposolubles sont entraînées plus avant sur le papier, tandis que les substances les plus hydrosolubles restent en arrière.

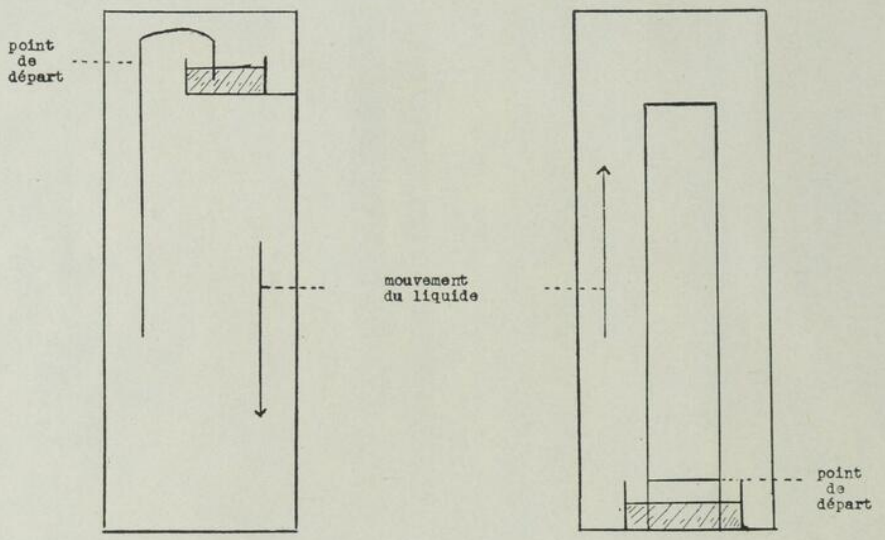


Figure 2. — Chromatographie descendante et ascendante.

En présence de mélanges complexes ou de substances difficiles à séparer, on peut effectuer un chromatogramme à deux dimensions. Pour ce faire, on pratique un premier partage (ou développement) dans une direction avec un solvant tel que phénol-eau ; puis le deuxième partage est effectué avec un autre solvant, tel que collidine-eau et dans une direction faisant angle droit par rapport à la première. Les substances qui se déplaçaient le long d'une ligne verticale au cours du premier partage, se disséminent sur toute la feuille lors du second partage, chacune se trouvant à un endroit spécifique.

La précision étonnante de la chromatographie sur papier en fait une méthode à l'échelle micro-analytique. La chimie biologique et analytique avait effectivement grand besoin d'une telle méthode permettant de séparer et d'identifier des mélanges ne contenant que quelques μg de substances. La chromatographie sur papier possède aussi le grand avantage de nous montrer, comme sur une carte géographique, tous les constituants d'un mélange inconnu. C'est donc un instrument idéal

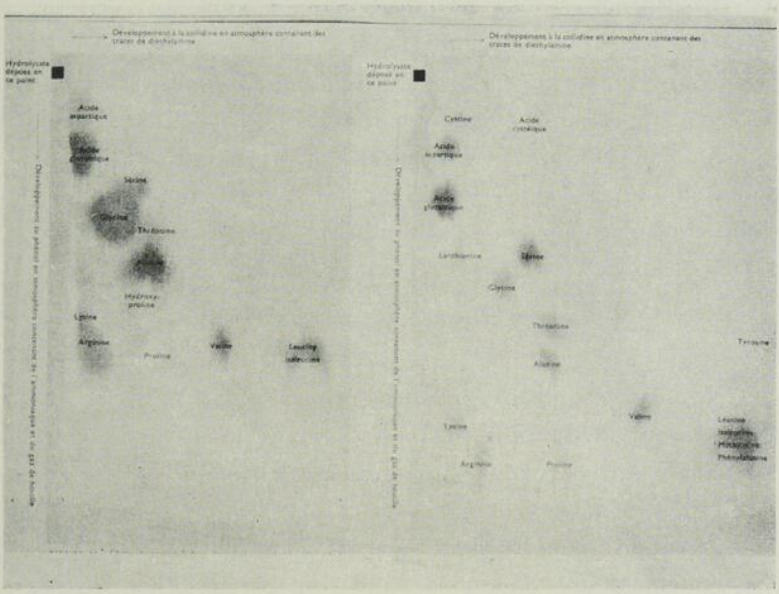


Figure 3. — Chromatographie à deux dimensions. L'emplacement de chacun des acides aminés est toujours le même pour un système donné de solvants.
(Extraite de *Endeavour*, **6**, 24, 1947.)

pour la recherche de composés inconnus et elle a déjà le mérite d'avoir contribué à la découverte de substances nouvelles.

Limites d'application :

La chromatographie sur papier est essentiellement une méthode micro-analytique. Les quantités de substances que nous pouvons séparer sont de l'ordre de 1 à 50 μg par tache. Il est toutefois possible de

descendre bien au delà du millième de μg en utilisant des isotopes radioactifs (Bouissières et Lederer, 1952).

La valeur R_f :

Le terme R_f joue un rôle considérable en chromatographie sur papier; il est défini comme suit :

$$\text{valeur } R_f = \frac{\text{distance parcourue par la substance}}{\text{distance parcourue par le solvant}}$$

C'est, en principe, une constante pour une substance et un solvant donnés. Les valeurs R_f permettent, dans certains cas, l'identification d'une substance, mais on ne doit pas oublier que la similitude des valeurs R_f de deux composés ne suffit pas à prouver l'identité de ces deux corps d'une façon indiscutable. Ce résultat doit être confirmé par d'autres méthodes chimiques ou physiques, car il arrive que deux produits différents ont le même coefficient de solubilité dans plusieurs solvants.

CHROMATOGRAPHIE ASCENDANTE

La chromatographie ascendante, proposée par Williams et Kirby (1948), a l'avantage d'être plus simple du point de vue de l'appareillage. Contrairement à la chromatographie descendante, où le solvant descend de haut en bas, le solvant doit monter par capillarité le long de la feuille. L'essai se termine quand le solvant atteint le haut du papier.

Généralement on donne à la feuille une forme cylindrique et on la place debout dans un cristallisoir contenant le solvant. A condition d'avoir une chambre chromatographique saturée des vapeurs des solvants, on obtient les mêmes R_f par chromatographie ascendante et descendante.

Révélation des taches :

Les taches de pigments sont visibles à l'œil nu. Les substances incolores absorbant la lumière ultraviolette peuvent être révélées par impression sur papier photographique. Des substances fluorescentes sont rendues visibles en lumière ultraviolette (Boulanger et Biserte, 1950).

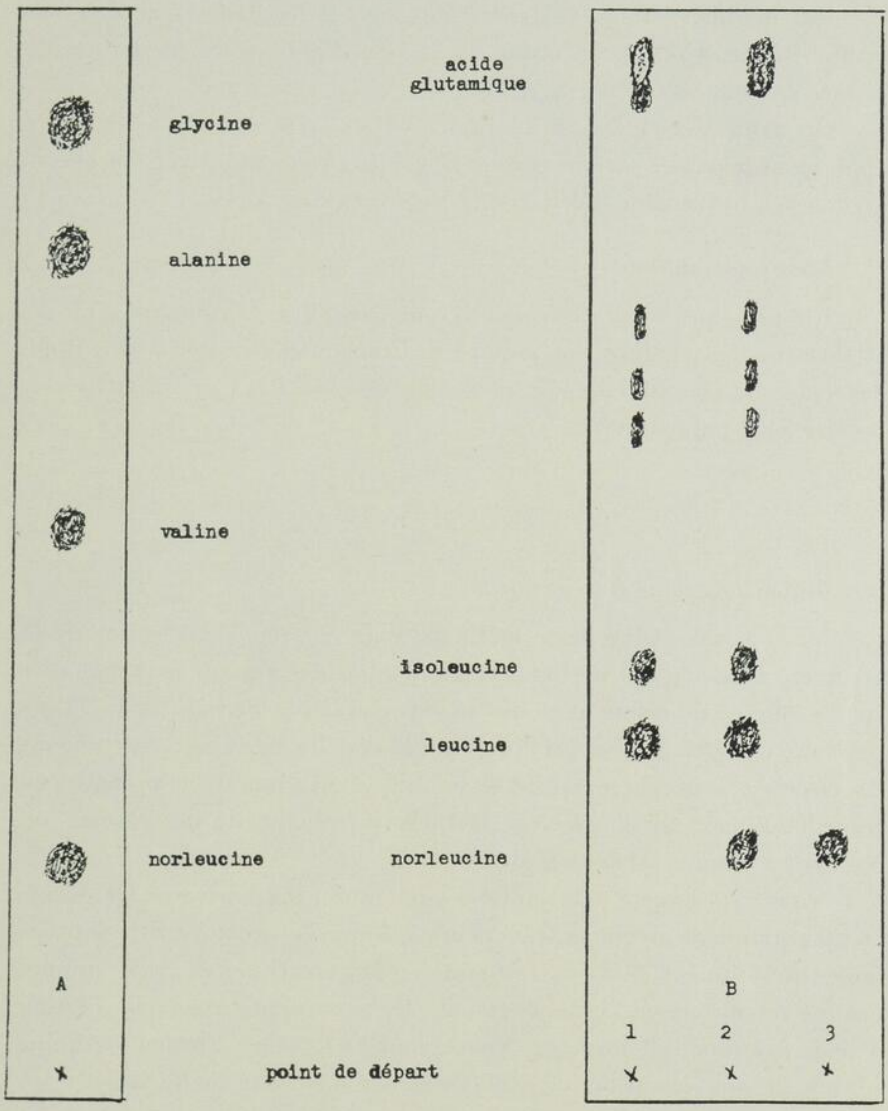


Figure 4. — Illustrations de chromatogrammes.

Bande A : Séparation de la glycine, de l'alanine, de la valine et de la leucine, avec emploi de butanol comme solvant.

Bande B : Chromatogramme obtenu avec un hydrolysat de moelle épinière, 1) auquel on a ajouté de la norleucine synthétique, 2). En 3) seule la norleucine est employée comme opération de contrôle. On voit clairement que la norleucine ne se trouve pas dans la moelle épinière.

Les peptides et les acides aminés sont généralement révélés par la ninhydrine (Consden, Gordon et Martin, 1944) et les sucres par du nitrate ammoniacal (Partridge, 1948).

On peut déceler les antibiotiques et les facteurs de croissance en appliquant le papier sur une plaque de gélose ensemencée avec des micro-organismes convenables (Winsten et Eigen, 1948).

Mesures quantitatives :

En principe, deux techniques sont possibles ; élution des taches et dosages dans l'éluat, ou mesure des taches elles-mêmes. L'emploi des corps radioactifs permet d'obtenir des résultats quantitatifs par mesure de la radioactivité.

APPLICATIONS PRATIQUES

Chromatographie sur colonne :

Nous avons utilisé cette méthode pour séparer la DL-sérine de la glycine. Dans ce cas particulier, les deux acides aminés sont adsorbés sur la colonne de résine que nous avions choisie, la *Permutit* S-1. Mais par suite du passage d'une solution diluée d'acide acétique, la glycine est dé-adsorbée la première. Elle se solubilise ainsi avant la sérine, et en recueillant successivement les fractions provenant de la colonne, on parvient à séparer les deux acides aminés.

Nous avons versé une solution contenant 1,0 gramme de DL-sérine et 1,0 gramme de glycine à travers une colonne de Permutit S-1, dont les dimensions étaient de 35 × 180 mm (voir figure 1). Les acides aminés ont été retenus sur la colonne, et nous les avons élués avec une solution d'acide acétique 0,1 normale. Nous avons analysé par chromatographie sur papier, des échantillons prélevés régulièrement dans le filtrat.

Les premiers 250 ml ne contenaient aucun acide aminé. Dans les 150 ml suivants, nous n'avons décelé que de la glycine. Par évaporation de cette solution, suivie de recristallisation du résidu dans l'eau et l'alcool, nous avons recueilli 0,4 gramme (40%) de la glycine initiale. Si nous calculons le pourcentage théorique d'azote dans la formule de la glycine $C^2H^5O^2N$, nous trouvons : 18,66 pour cent. Nous avons trouvé

par analyse du produit isolé : 18.50 pour cent. Ceci confirme qu'il s'agissait bien de la glycine.

Les 225 ml suivants contenaient un mélange de glycine et de sérine. Le poids total du résidu après évaporation, était de 0,6 g.

L'analyse des 200 ml suivants n'a révélé que la présence de sérine, sans trace de glycine. Après évaporation de cette solution, nous avons obtenu 0,8 gramme (80%) de DL-sérine. Le pourcentage théorique d'azote dans la sérine, de formule $C^3H^7O^3N$ est 13,32 pour cent. Nous avons trouvé une valeur de 13,55 pour cent pour le produit isolé, qui est donc bien de la DL-sérine.

Chromatographie sur papier :

Lors de notre synthèse de la sérine (décrite dans la première partie de ce travail), nous avons fait appel à la chromatographie sur papier pour étudier les produits obtenus.

Les valeurs R_f de la glycine et de la sérine étant presque semblables dans la plupart des solvants, nous avons dû rechercher un solvant permettant une meilleure séparation. Nous avons trouvé que la pyridine et l'eau, dans la proportion de 80:20, conviennent parfaitement à cette fin. Dans ce système de solvant, les valeurs R_f de la glycine et de la sérine sont respectivement de 0,19 et de 0,30, ce qui est suffisant pour bien les différencier.

Nous avons déterminé les quantités respectives de ces acides aminés par les méthodes classiques de chromatographie sur papier, que nous avons quelque peu simplifiées.

Nous avons pesé quelques gouttes d'une solution calibrée provenant d'une réduction chimique laquelle pouvait donner soit de la glycine, soit de la sérine. Ces gouttes ont été placées sur un chromatogramme et après chromatographie ascendante dans la pyridine-eau (80:20), nous avons fait sécher le papier à la température ambiante. Nous avons ensuite aspergé ce chromatogramme avec une solution de ninhydrine à 0,5 pour cent dans l'acétone, et nous avons fait sécher le papier pendant dix minutes dans une étuve maintenue à 110°C.

Avec cette façon de procéder, la sérine apparaît toujours la première et sa coloration est d'un beau bleu, alors que la glycine donne une colo-

ration plutôt violette. Les deux taches ont été découpées et placées dans deux éprouvettes contenant quatre ml d'eau chaude. Par trituration du papier filtre, on fait passer la coloration dans l'eau. Après filtration et lavage du papier filtre avec un ml d'eau bouillante, nous avons lu l'intensité optique de la solution à la longueur d'onde de 540 μ dans un spectrophotomètre Beckman.

Dans le but d'obtenir des courbes de calibration, nous avons analysé des solutions moléculaires de glycine et de sérine, en utilisant la méthode décrite plus haut. Par comparaison entre les valeurs trouvées avec les échantillons inconnus et les courbes de calibration obtenues avec ces solutions, nous avons pu déterminer avec précision les quantités respectives de glycine et de sérine présentes dans nos aliquotes.

Dans ces réductions, il pouvait théoriquement se présenter un troisième produit, le 2-amino-1, 3-propanediol. Nous nous sommes servis d'une méthode d'identification nouvelle pour déceler sa présence. Tout d'abord nous avons traité le chromatogramme par une solution à dix pour cent d'acide périodique. Puis, nous l'avons plongé dans le réactif de Nessler. Vingt secondes plus tard, à l'endroit où se trouvait l'amino-alcool, il est apparu une tache brune qui se transforma rapidement et devint noire. Cette réaction est spécifique pour les 2-amino-alcools, pour la sérine et la thréonine. La glycine, elle, donne une réaction négative.

Grâce à ces techniques chromatographiques de coloration et d'analyse quantitative, nous avons pu étudier nos rendements en glycine et en sérine dans les réductions chimiques que nous avons effectuées.

ANALYSE DES AMINO-ALCOOLS DANS L'ÉTUDE DE LA STRUCTURE DES PROTÉINES

On sait qu'une chaîne protéique est formée de plusieurs acides aminés, reliés entre eux par des liens peptidiques.

Un des problèmes fondamentaux qui se pose dans l'étude des structures protéiques, consiste justement à assigner à chacun des acides aminés un ordre quelconque dans la chaîne.

Ainsi, une chaîne protéique constituée des acides aminés A, B, C, D, E, peut donner lieu, par un agencement différent des composants, à un grand nombre de protéines :

B-A-D-E-C
C-B-A-D-E
E-B-C-A-D
etc.

ayant des effets biochimiques, immunologiques et physiologiques bien différents.

Quel ordre assigner aux acides aminés ? Comment doit-on procéder ? Si on parvenait à résoudre ces deux problèmes on voit toutes les connaissances théoriques et les applications pratiques que ces résultats pourraient apporter.

On peut aujourd'hui, grâce à quelques méthodes tout à fait récentes, répondre partiellement au problème. C'est ainsi que l'on peut déterminer avec certitude les acides aminés qui occupent les bouts d'une chaîne protéique.

Considérons une chaîne protéique. Elle est constituée de plusieurs acides aminés, réunis par des liens peptidiques formés à partir du -COOH de l'un et du $-NH^2$ de l'autre. A un bout de cette chaîne, il restera un -COOH libre (-C terminal) et à l'autre bout, on trouvera un $-NH^2$ libre (-N terminal).

$$NH^2-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-CO---NH-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-CO---NH-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-CO---NH-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-CO---NH-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

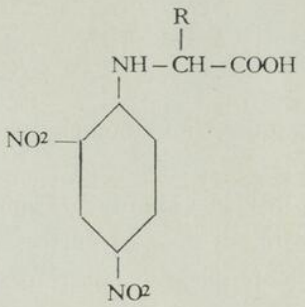
acide aminé N-terminal — acides aminés de la chaîne — acide aminé —COOH terminal

Détermination de l'acide « N-terminal » dans une chaîne protéique :

Dans la méthode préconisée par Sanger (1945 et 1948), on fait réagir une protéine avec le fluoro-dinitro-benzène (FDNB), lequel se fixe spécifiquement sur la seule fonction $-NH^2$ libre, celle de l'acide aminé N-terminal.

Les autres $-NH^2$ des acides aminés, étant sous forme de liens peptidiques -CO-NH-, ils ne peuvent réagir avec le FDNB.

Par hydrolyse acide de la protéine, on libère tous les acides aminés, y compris celui qui était au bout de la chaîne, le « N-terminal ». Mais, tandis que les autres acides aminés sont à l'état libre, ce dernier est combiné, sous forme de dérivé DNP (di-nitro-phényl).



Dérivé DNP d'un acide aminé

Il est alors facile de le séparer des autres et d'en faire l'identification par chromatographie sur papier.

Détermination de l'acide aminé « C-terminal » :

Il existe actuellement, une seule méthode chimique pour caractériser, dans une chaîne protéique, les acides aminés C-terminaux, c'est-à-dire, ceux dont le radical -COOH est libre et qui se trouvent placés au bout des chaînes.

Cette méthode comprend quatre étapes :

1° Estérification de la protéine ;

2° Réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium de l'ester ainsi formé ;

3° Hydrolyse de cette protéine estérifiée à un bout ;

4° Identification de l'amino-alcool obtenu après l'avoir séparé des autres acides aminés.

L'amino-alcool caractérisé correspond à l'acide aminé -C-terminal dans la chaîne protéique initiale.

Cette méthode a été développée par Fromageot (1950), Pénasse (1952) et Jutisz (1954).

Les méthodes permettant la séparation quantitative d'un amino-alcool contaminé par une grande quantité d'acides aminés, ne sont pas nombreuses et nous avons entrepris, en 1952, une étude systématique de ce problème.

Il s'agissait : *a*) de pouvoir identifier un amino-alcool après l'avoir séparé d'un mélange complexe d'acides aminés ; et, *b*) d'en faire l'évaluation quantitative.

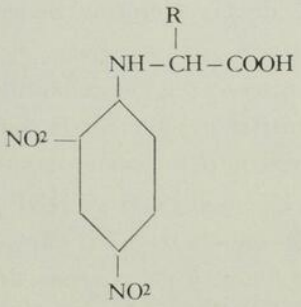
Analyse des amino-alcools :

Nous avons fait l'hydrolyse de la caséine, obtenant ainsi un hydrolysat renfermant les acides aminés naturels présents dans les protéines ordinaires.

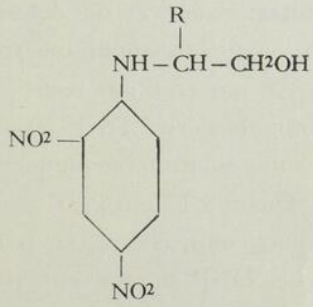
A cet hydrolysat, nous avons ajouté une quantité connue d'amino-alcool, préalablement synthétisé par des méthodes décrites dans la première partie de ce travail.

Nous avons alors passé le mélange d'acides aminés et de l'amino-alcool à travers une colonne de résine De-Acidite. Cette colonne, contenant une résine basique, a retenu une partie importante des acides aminés et d'acide chlorhydrique ayant servi à faire l'hydrolyse.

Le filtrat qui n'est plus composé, à ce moment, que de certains acides aminés et de l'amino-alcool, a été traité par le fluoro-dinitro-benzène (FDNB). Les acides aminés et l'amino-alcool ont ainsi été transformés en dérivés DNP. Mais, tandis que les premiers forment des sels de sodium solubles en solution alcaline, le dérivé DNP de l'amino-alcool, n'ayant pas de -COOH libre, peut être extrait à l'éther.



Dérivé DNP d'un acide aminé



Dérivé DNP d'un amino alcool

Par extraction à l'éther, nous avons ainsi séparé les dérivés DNP des acides aminés du dérivé DNP de l'amino-alcool.

Il s'agissait ensuite d'identifier et d'estimer quantitativement le dérivé DNP de l'amino-alcool.

Nous nous sommes alors tournés vers la chromatographie sur colonne.

Nous avons rempli une colonne de verre, mesurant 15 mm par 300 mm., d'une substance calcaire et poreuse, appelée terre de diatomée ou Hyflosupercel.

Cette poudre avait, au préalable, été triturée avec la partie supérieure d'un mélange à deux phases, contenant du tétrachlorure de carbone, (30 parties), du méthanol (2 parties) et de l'eau (2 parties).

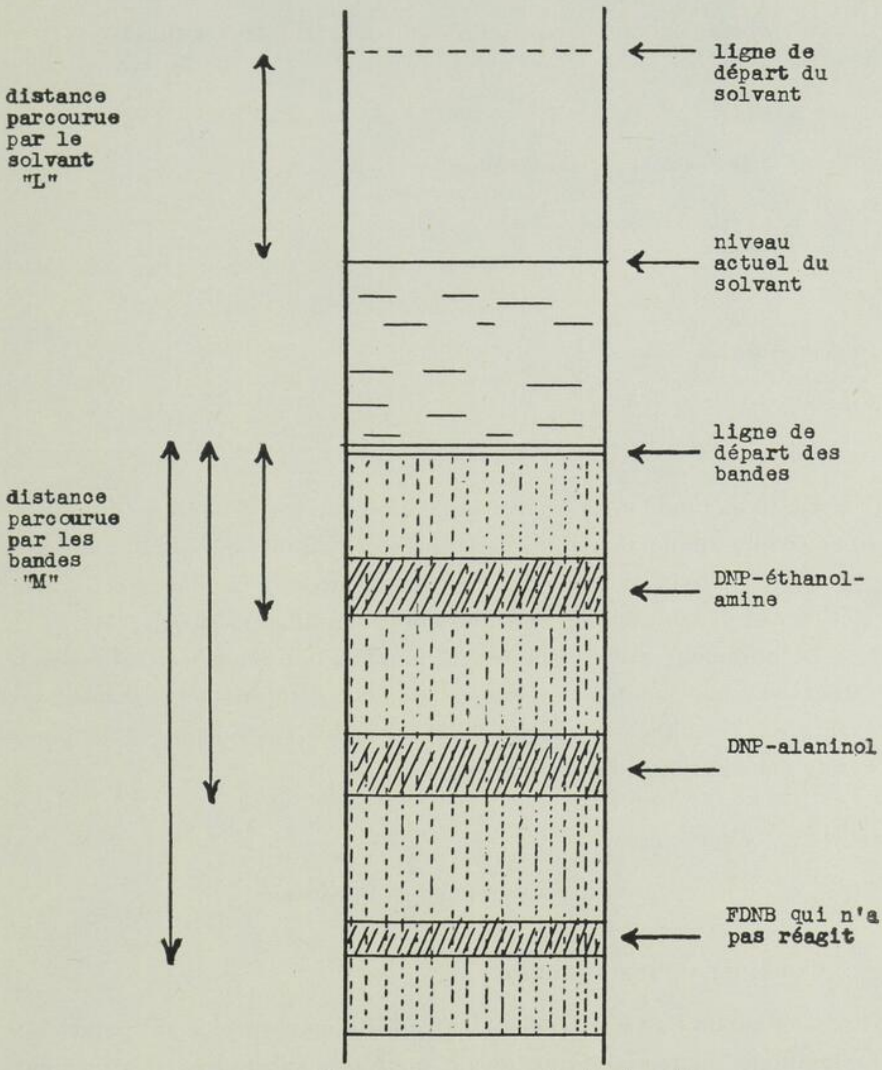
Nous avons déposé sur la partie supérieure de cette colonne, la solution éthétée du dérivé DNP de l'amino-alcool à étudier. Les dérivés DNP sont fortement colorés en jaune et il est facile de voir cette bande sur la colonne.

Nous faisons donc passer la partie inférieure du mélange $CCl^4 : CH^3 OH : H^2O$ à travers la colonne. On voit alors la bande jaune se dédoubler en deux zones. La première bande est faiblement colorée et entraînée par le solvant, elle se meut rapidement vers le bas de la colonne. C'est une trace de fluoro-dinitro-benzène qui n'a pas réagi. L'autre bande jaune, constituée par le dérivé DNP de l'amino-alcool se meut beaucoup plus lentement. C'est ce dérivé qu'il s'agit d'identifier et d'estimer.

Après avoir fait passer une quantité appréciable de solvant, cette bande jaune se retrouve à la partie inférieure de la colonne. On recueille le filtrat jaune et on détermine l'intensité de la coloration de cette solution au spectrophotomètre.

Au moyen d'une courbe de calibration tracée avec des échantillons connus du dérivé DNP étudié, on peut connaître exactement la teneur dans une solution inconnue, du dérivé ainsi obtenu par chromatographie.

Quant à l'identification individuelle de chacun des dérivés DNP des amino-alcools, elle se fait par la valeur différente du R_f. En effet, ces dérivés DNP se meuvent, par rapport au solvant, à des vitesses différentes suivant tel ou tel amino alcool. Ainsi, le DNP alaninol se déplace beaucoup plus rapidement que le DNP éthanolamine.



$$\text{valeur } R_f = \frac{\text{distance parcourue par les bandes « M »}}{\text{distance parcourue par le solvant « L »}}$$

Figure 5. — Séparation chromatographique de dérivés DNP d'amino-alcools, sur une colonne de Hyflosupercel, en utilisant comme solvant un mélange de CCl^4 : CH^3OH : H^2O (30:2:2).

Nous avons ainsi analysé en présence d'acides aminés obtenus par hydrolyse de la caséine, des quantités connues d'éthanolamine (amino-alcool provenant de la sérine) et l'alaninol (provenant de l'alanine).

Le tableau suivant donne un résumé des résultats obtenus.

TABLEAU I

Résultats de la séparation d'amino-alcools d'acides aminés et de l'estimation quantitative des premiers

	Poids en grammes	*Equivalent en milli-mole*	*Pourcentage de récupération*
Hydrolyse de caséine.....	0,1000	1,0	——
Alaminol.....	0,0075	0,1	93%
Éthanolamine.....	0,0061	0,1	91%

Cette méthode nous permet donc de séparer et d'analyser quantitativement un amino-alcool, même en présence de plusieurs acides aminés.

Jutizt, Fromageot et leurs collaborateurs (1954) ont repris cette méthode et ils l'ont appliquée à plusieurs autres amino-alcools.

Mentionnons pour terminer ce chapitre, que Sanger et ses collaborateurs ont pu, par des méthodes analogues, déterminer la composition exacte de l'insuline et assigner à chacun des acides aminés sa place exacte dans la chaîne de cette hormone.

ÉTUDE DES PROTÉINES PAR ÉLECTROPHORÈSE SUR PAPIER

CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES :

Comme on l'a vu précédemment, la chromatographie sur papier est la méthode microanalytique idéale pour des substances relativement solubles et de faible poids moléculaire. En effet, la séparation chromatographique s'effectue grâce à une diflérence de solubilité dans un système de solvants.

Il reste tout de même plusieurs classes de composés qui ne peuvent être étudiées par la chromatographie. Citons en particulier les protéines, qui, à cause de leur poids moléculaire élevé, ne sont pas très solubles et surtout ne diffusent pas rapidement.

Pour effectuer la séparation de ces composés, il semble que la meilleure méthode soit l'électrophorèse sur papier.

Le principe de l'électrophorèse est le suivant : toute particule chargée électriquement se meut dans un champ électrique vers l'électrode dont le signe lui est opposé. Cette méthode de séparation nécessite donc que le ou les composés à étudier soient chargés électriquement.

Les substances telles que les acides aminés, les peptides ou encore les protéines sont amphotères, c'est-à-dire chargées positivement (présence de $-NH^2$) et négativement (présence de -COOH).

Il est assez rare que les radicaux $-NH^2$ et -COOH libres soient en nombre égal. Si tel est le cas, il est encore plus rare que ces radicaux libres soient également ionisés. Il s'ensuit que chacune de ces molécules amphotères possède un point iso-électrique très variable d'une substance à une autre.

On arrive ainsi à ce postulat : à un pH donné, les molécules de diverses protéines sont inégalement chargées. Elles sont donc plus ou moins négatives ou positives. De plus, les poids moléculaires étant différents d'une protéine à l'autre, le comportement de ces particules dans un champ électrique variera donc de façon appréciable.

En simplifiant le problème, on peut dire que sous l'effet d'une différence de potentiel électrique, les molécules les plus petites et possédant le plus de charges positives, se dirigeront le plus rapidement vers le pôle négatif. De la même façon, les molécules les plus petites et les plus chargées négativement voyageront le plus vite vers le pôle positif. Les molécules plus grosses ou moins chargées s'échelonneront dans un certain ordre.

Quant aux particules n'ayant aucune charge à cette valeur du pH, elles ne sont pas attirées par les pôles électriques et elles demeurent stationnaires.

Une molécule voyage d'autant plus rapidement vers le pôle de signe contraire qu'elle est plus ou moins chargée positivement ou négativement.

Ainsi, la molécule D ayant une charge nette de $+2$ ($3+$ et $1-$) voyage plus rapidement que la molécule C dont la charge nette est de $+1$ ($2+$ et $1-$). La molécule B demeure à toute fin pratique immobile, si on considère que sa charge nette est égale à zéro ($1-$ et $1+$).

Le facteur le plus important dans l'électrophorèse est donc la charge nette de la molécule, et les autres propriétés, grosseur moléculaire et solubilité, jouent un rôle secondaire.

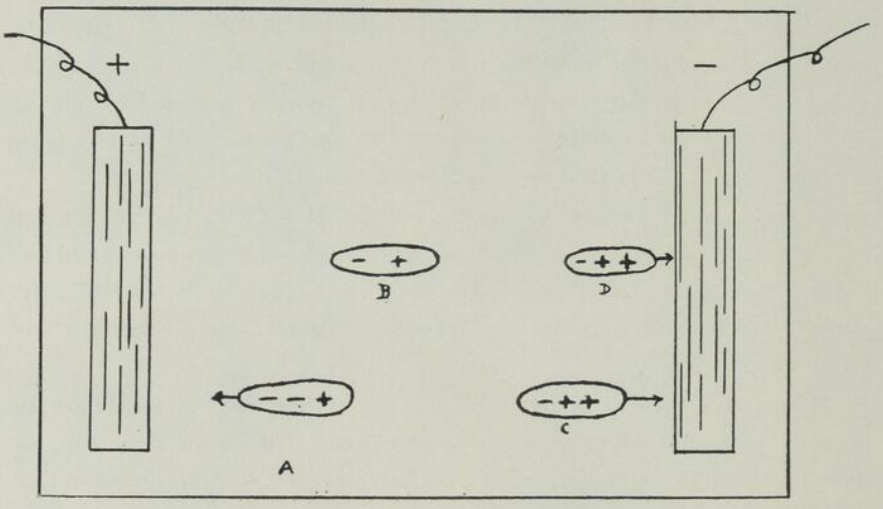
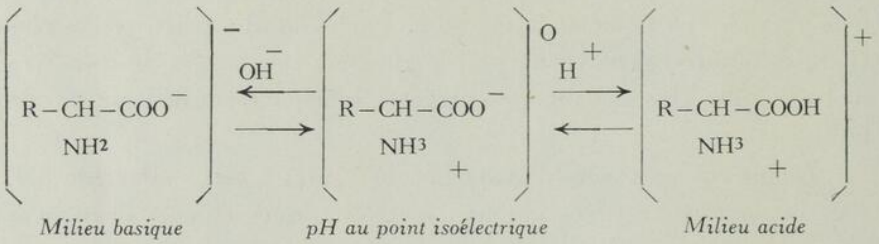


Figure 6. — Migration différentielle dans un champ électrique.

Dans le cas de molécules amphotères (acides aminés, peptides et protéines), on sait que la charge nette dépend de la valeur du pH.



Cette valeur du pH est très importante puisqu'en la faisant varier, on peut faire migrer la même particule, soit vers le pôle négatif, soit vers le pôle positif (voir équations plus haut).

Les méthodes chimiques classiques de séparation des protéines n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, on espérait beaucoup de la chromatographie sur papier.

Malheureusement, là encore, les résultats furent décevants.

Mais, on ne tarda pas à voir dans l'électrophorèse une méthode tout indiquée pour séparer ces molécules lourdes, peu solubles, mais chargées électriquement.

MÉTHODES :

a) Électrophorèse de Tiselius :

Un appareil très ingénieux a été proposé par Tiselius en 1930. Il a été fort amélioré depuis et, malgré son prix très élevé, il n'en reste pas moins l'appareil de choix pour les séparations poussées, et les travaux de recherche.

Il consiste en un tube en forme de U, au milieu duquel on place la solution contenant les protéines à étudier. Les électrodes sont placées aux extrémités du tube et par un système optique très compliqué, on peut suivre la migration des différentes protéines le long des branches du tube en U et en déterminer les quantités respectives.

b) Électrophorèse sur papier :

La première référence mentionnant l'électrophorèse sur papier date de 1937 (König). Mais ce n'est qu'en 1948 que cette méthode a véritablement connu la vogue prodigieuse de la chromatographie sur papier. Depuis cette date, plus de cinq cents communications ont été publiées sur le sujet.

Le principe est toujours le même : migration dans un champ électrique de particules chargées. Ces particules sont déposées sur une feuille de papier imbibée d'une solution tampon permettant le passage du courant.

Nous avons utilisé un plat de Lucite, plastique transparent facile à tailler et à coller. A chaque bout de ce plat (46 cm par 26 cm), une plaque de Lucite forme une cuve (26 cm par 5 cm) où plongent les électrodes de carbone (20 cm par 1 cm de diamètre).

Entre ces deux cuves, se trouve une autre plaque de Lucite, sur laquelle on place les bandes de papier servant à l'électrophorèse. Les extrémités de ces papiers plongent dans chacune des deux cuves.

D'un trait de crayon on marque le milieu d'une bande de papier filtre, mesurant environ 30 cm de longueur par 3,5 cm de largeur. A cet endroit au moyen d'une pipette Pasteur calibrée, nous déposons quelques gouttes de la solution à étudier. Nous trempons alors le papier dans la solution tampon et nous en immergeons les deux extrémités dans les cuves contenant la même solution tampon qui baignent aussi les électrodes.

Après avoir refermé la boîte, on fait passer un courant de 10 milliampères, sous une tension d'environ 200 volts.

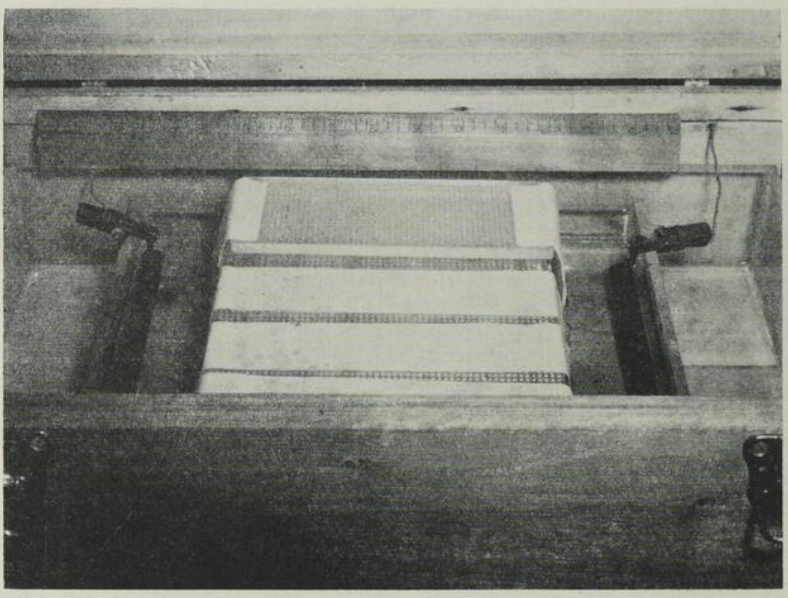


Figure 7. — Appareil à électrophorèse.

On voit à l'avant, sur la plaque centrale, des bandes de papier dont les extrémités plongent dans les cuves. Nous déposons sur ces bandes les solutions à étudier. A l'arrière-plan, on remarque une plaque de gélose où l'on fait migrer les protéines d'un sérum pathologique.

Comme générateur de courant, nous avons utilisé un appareil *Heathkit*, pouvant fournir un voltage constant de 1 à 500 volts, avec un ampérage allant jusqu'à 200 milliampères.

Quelques heures plus tard, la bande de papier est enlevée et séchée dans un four à 110°C. pendant 30 minutes. Elle est ensuite immergée dans une solution d'éthanol, saturée de chlorure mercurique et contenant

un pour cent de bromophénol bleu. Après une demi-heure, nous lavons la bande de papier à l'eau courante pour enlever l'excès de colorants.

Les protéines apparaissent alors sous forme de bandes colorées d'un bleu plus ou moins intense se détachant sur le fond blanc du papier.

On peut faire l'estimation quantitative en lisant directement sur un densitomètre ou encore on peut éluer la coloration des bandes et lire au spectrophotomètre l'intensité de la coloration.

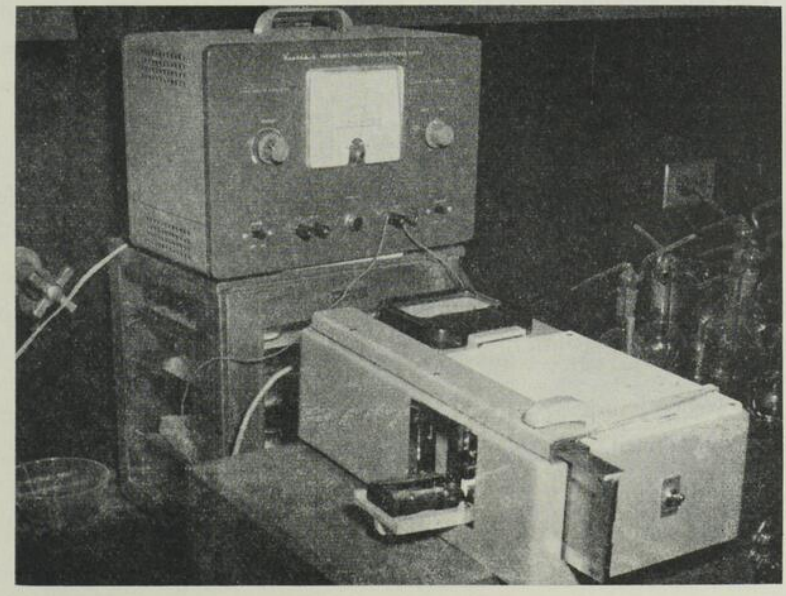


Figure 8. — Montage des appareils pour électrophorèse.

On voit à gauche le générateur de courant d'où sortent les deux fils conduisant aux électrodes.

Au centre se trouve le densitomètre. On peut voir en avant de l'appareil, l'extrémité de la bande de papier qui est prise entre deux lames de verre. A la gauche de ce même appareil, on aperçoit la cellule photoélectrique et la fente au travers de laquelle passe la lumière qui doit être absorbée plus ou moins intensément par les bandes colorées du papier. Les lectures obtenues sur la cellule photoélectrique sont indiquées par une aiguille placée directement sur l'appareil, et dont les valeurs sont inscrites sur un papier quadrillé.

Dans notre cas, nous avons préféré nous servir du densitomètre *Evans Electroselenium, Ltd.*, pour faire l'étude quantitative des différentes bandes.

Les cuves sont remplies d'une solution tampon, le plus souvent constituée par une solution 0,05 molaire de barbiturate de sodium-acide barbiturique, de pH 8,6.

Le montage en plastique est lui-même placé dans une boîte de bois, fermée hermétiquement afin d'empêcher toute évaporation des liquides.

DÉTERMINATION D'ACIDES AMINÉS :

Les acides aminés sont des molécules amphotères, donc susceptibles d'être séparées par électrophorèse sur papier. Mais pour l'analyse de ces substances, la chromatographie sur papier est plus avantageuse. Il faut ajouter toutefois que pour les amino-acides monoaminés, di-carboxyliques et di-amino, mono-carboxyliques, la séparation par électrophorèse est plus concluante que le partage par chromatographie.

C'est ainsi que dans une synthèse récente de l'acide glutamique (Paris, Gaudry et Berlinguet, 1955) il fallait nous assurer de la présence de cet acide aminé et de l'absence de la glycine produit secondaire toujours possible dans cette réaction.

Sur trois bandes distinctes, nous avons déposé quelques gouttes de solution contenant :

1° de la glycine ;
2° de l'acide glutamique ;
3° le produit de notre synthèse.

Après électrophorèse, nous avons fait sécher les trois bandes et nous les avons aspergées de ninhydrine, réactif spécifique des acides aminés.

Il est évident que sur la figure 9 l'échantillon inconnu a migré vers le pôle positif à une vitesse comparable à celle de l'acide glutamique témoin. Ce qui constitue une preuve additionnelle de son identité avec l'acide glutamique.

La glycine ne s'est pas déplacée puisque l'électrophorèse a été faite à un pH correspondant à son point iso-électrique.

Mentionnons que les acides aminés migrent beaucoup plus vite que les protéines, à cause surtout de leur faible poids moléculaire.

ÉTUDE DES PROTÉINES DU SÉRUM SANGUIN :

Les diverses protéines du plasma diffèrent non seulement dans leur origines, mais aussi dans leurs caractères physicochimiques et, surtout, dans leurs activités biologiques.

Dans les protéines globulaires, un groupe homogène, l'albumine, s'oppose à un groupe hétérogène, les globulines. Celles-ci sont des corps de constitution chimique complexe et variable. Elles sont presque toutes liées à des activités biologiques spécifiques.

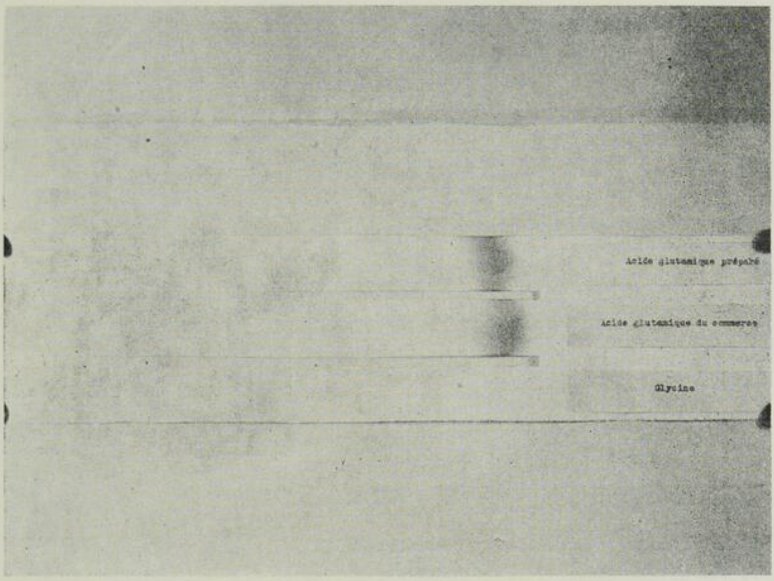


Figure 9. — Électrophorèse d'acides aminés.

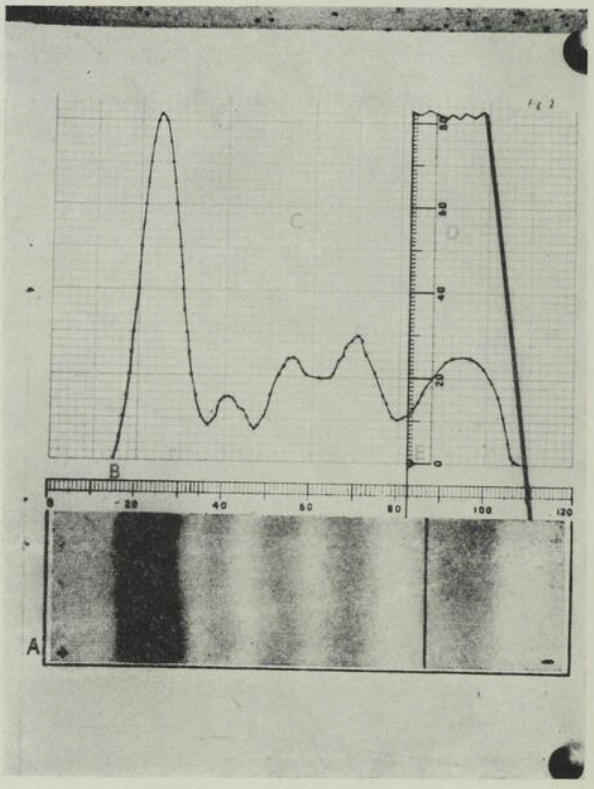
Sur la bande supérieure, on voit très bien que la tache obtenue par l'échantillon inconnu a migré à la même vitesse que l'acide glutamique témoin sur la bande du centre. La glycine n'étant pas chargée électriquement n'a pas migré et elle est demeurée stationnaire.

Si on fait la séparation électrophorétique sur papier de ces protéines, on obtient cinq zones distinctes (figure 10), qui sont respectivement :

a) l'albumine ;
b) la globuline α^1 ;
c) la globuline α^2 ;

d) la globuline β ;
e) la globuline γ.

La courbe des concentrations de ces protéines dans un sérum normal est comme suit :



alb. α^1. α^2 β γ

% respectifs : 55-65. 2,4 9,10 13-15 14-16

rapport : Alb/glo = 1,30-1,50

Figure 10. — Courbe des concentrations des protéines d'un sérum normal. (Extraite de : *Quantitative evaluation of protein separation by paper electrophoresis*, Evans Electro Selenium, Ltd., p. 5.)

On sait que dans certains cas pathologiques, il se produit des variations dans les taux respectifs des fractions protéiques, variations qui peuvent être considérables parfois (figure 11).

Ainsi l'électrophorèse sur papier (figure 12) nous a permis de mettre en évidence chez un patient une aglobulinémie typique (docteur J.-M. Delâge).

Cette technique s'est avérée pour nous un instrument de travail indispensable pour de nombreux dosages protéiques.

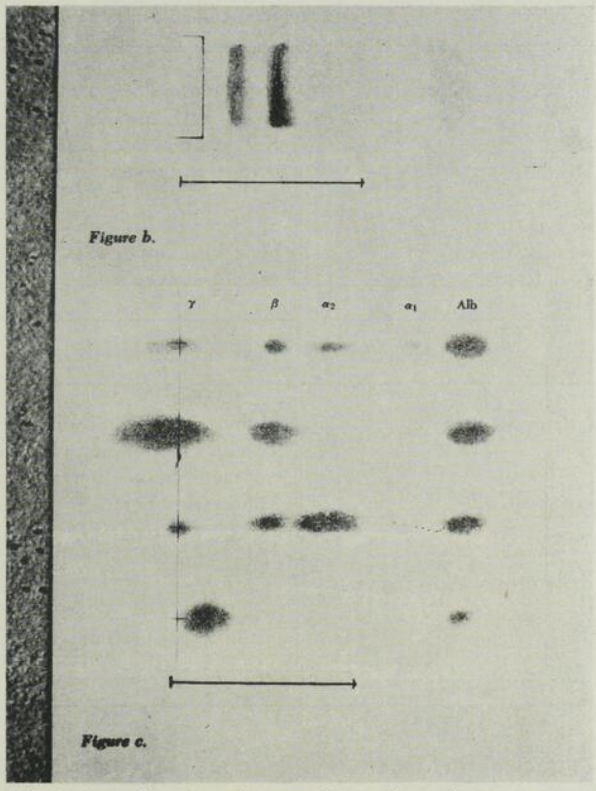


Figure 11. — Variations du taux des protéines dans des serums pathologiques.
(Extraite de *Seminar*, Sharpe-Dohme, p. 22, 1953.)

Dans la bande du haut, on voit les pigments naturels du sérum qui ont été séparés par électrophorèse sur papier filtre. Si les couleurs sont visibles c'est qu'on a utilisé plusieurs millilitres de sérum. La flèche indique l'origine et la direction de la migration.

Dans la bande large du bas, apparaissent quatre sérums qui ont été séparés. Un premier sérum normal (celui du haut) contraste avec trois sérums pathologiques qui indiquent respectivement une cirrhose, une néphrose et un myélome.

Nous étudions actuellement les variations dans le sérum de patients cancéreux et d'animaux cancéreux recevant des acides aminés non-naturels.

Voici une classification inspirée par Sternberg (1952) des variations protéiques les plus typiques.

TABLEAU II

Tableau des variations pathologiques des protéines sériques

A. Maladies avec hyperglobulinémie :

a) Infections	lymphogranulomatose lupus érythémateux, Kala-azar, endocardite lente, périartérite noueuse, rhumatisme.
b) Allergies	
c) Néoplasmes	myélome multiple, leucémies
d) Désordres métaboliques	hépatites, amyloïdose
e) Troubles circulatoires	asystolies avec œdèmes

B. Maladies avec hypoalbuminémie

a) Insuffisance d'apport protéique	Malnutrition, inanition, maladies chroniques avec anorexie, trouble de résorption intestinale
b) Excès de perte protéique	hémorragies répétées ou massives, paracentèse répétées, diabète grave non traité.
c) Altération de la synthèse protéique	néphroses hépatites insuffisance surrénale insuffisance thyroïdienne

Nous sommes actuellement à mettre au point deux nouvelles variations de cette technique. Il est encore trop tôt pour pouvoir parler des possibilités offertes par ces essais encore incomplets.

Mentionnons seulement qu'il s'agit de faire migrer les protéines sur papier, par une électrophorèse circulaire (figure 13), et sur une colonne de gélose renfermée dans un réfrigérant pour éviter les effets de la chaleur (figure 14).

Dans le premier cas, la séparation est nette après trois quarts d'heure, ce qui se compare avantageusement avec les six heures que demande l'électrophorèse sur papier.

Dans le second cas, la séparation devrait être beaucoup plus marquée que par électrophorèse ordinaire.

IMMUNO-ÉLECTROPHORÈSE

Grabar et ses collaborateurs (1953 et 1955), de même que Bussard (1955), ont développé une méthode ingénieuse dans leurs études immunologiques de sérums.

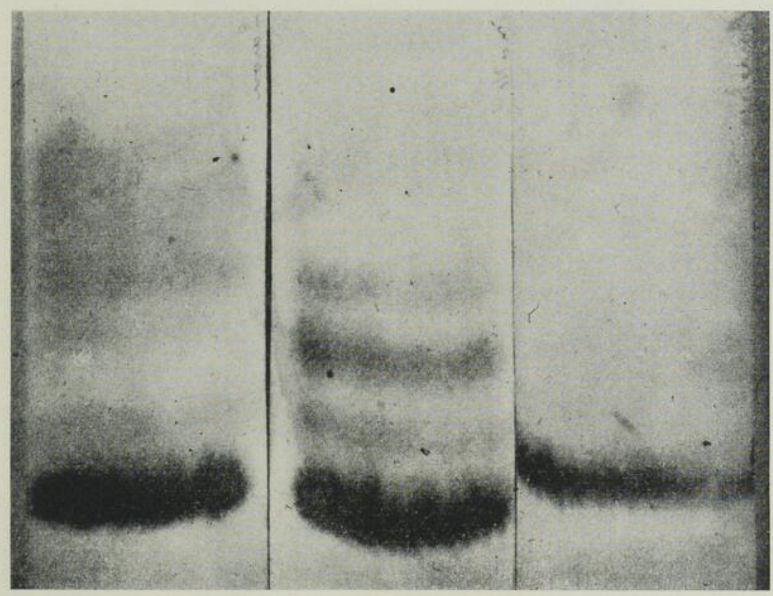


Figure 12. — Électrophorèse de trois sérums pathologiques.

On remarque dans la bande de l'extrême gauche que les globulines sont absentes du sérum. Par contre dans les bandes du centre et de l'extrême droite, on peut discerner, quoique faibles, les bandes caractéristiques des globulines.

Au lieu de se servir de papier-filtre comme support, ils utilisent une plaque de gélose dans laquelle ils font migrer les différentes fractions protéiques d'un sérum.

Après cette électrophorèse normale, ils tracent dans la gélose une gouttière parallèle à la direction de migration des protéines et dans laquelle ils déposent un immunsérum spécifique.

Les protéines du sérum diffusent à travers la gélose et viennent en contact avec les protéines de l'immunsérum qui ont aussi diffusé à leur rencontre. A cet endroit, on obtient une série de lignes arquées indiquant une réaction immunologique spécifique pour chacune des différentes protéines.

Nous avons repris cette technique et, avec la collaboration du docteur Léo Gauvreau (1956), nous avons étudié les propriétés immunologiques d'un sérum pathologique.

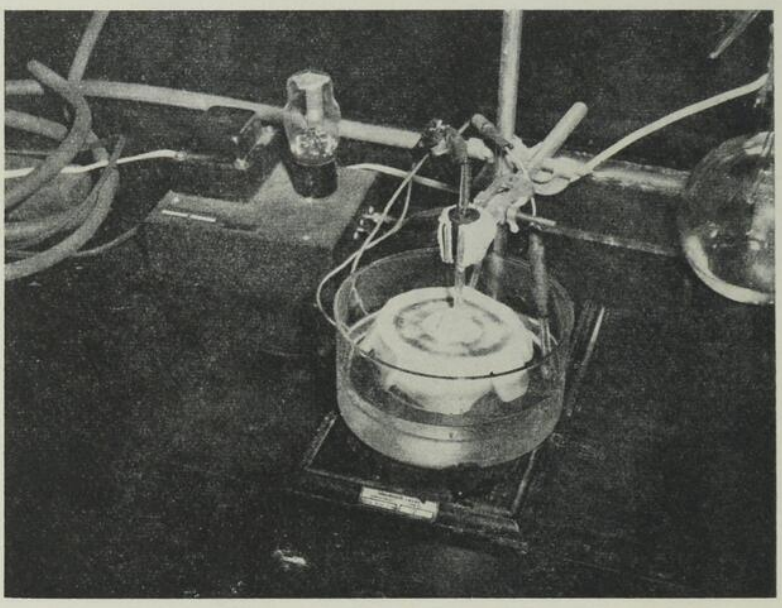


Figure 13. — Électrophorèse circulaire.

On peut voir les deux électrodes plongeant dans deux cristallisoirs différents, remplis de la même solution tampon.

Les protéines sont déposées sur un papier horizontal tout autour d'un petit cylindre de papier filtre qui assure le contact entre la solution où plonge une des électrodes. Les extrémités du papier horizontal plongent dans l'autre solution et forment ainsi l'autre électrode.

Ainsi les protéines sont sollicitées par deux pôles et elles migrent de façon circulaire.

Nous avons utilisé une plaque de gélose purifiée, mesurant 18 cm par 7 cm et dont l'épaisseur était de 6 à 8 mm. Aux extrémités de cette plaque, nous avons inséré dans la gélose deux bandes de papier recouvertes d'une mince couche de gélose.

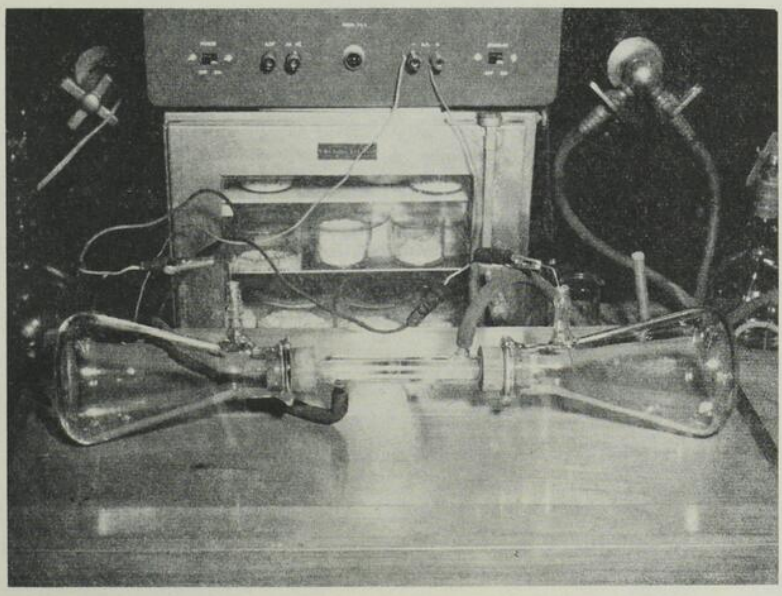


Figure 14. — Électrophorèse sur colonne.

On distingue le cylindre de verre contenant la gélose où ont été déposées les protéines à étudier. Ce cylindre, entouré d'un manchon de verre où circule l'eau froide, est ainsi maintenu à une température relativement basse et constante. Ses extrémités sont placées directement dans la solution tampon où plongent les électrodes.

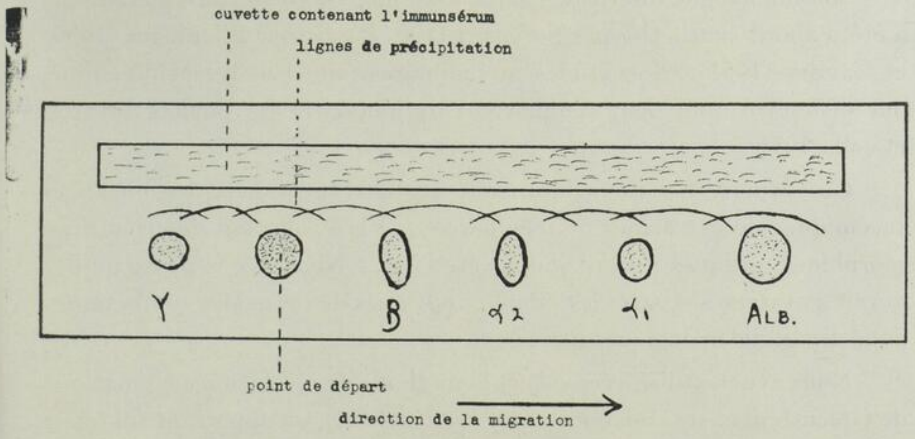


Figure 15. — Immuno-électrophorèse sur plaque de gélose.

On dépose environ 0,1 ml de sérum dans un trou fait à l'emporte-pièce dans la gélose, et on fait passer un courant de 200 volts et 30 milliampères. Après six heures, l'albumine a migré sur une distance de 50 mm. On enlève alors la plaque et on la soumet à un bain prolongé dans une solution-tampon, abaissant le pH à 7,2 de 8,6 qu'il était auparavant.

On creuse alors une cuvette transversale à environ 25 mm des bandes protéiques et on y insère l'immunsérum. Après avoir fait incuber la plaque à une température de 37°C. pendant 48 heures, on note l'apparition de bandes arquées à l'endroit où se sont produites les précipitations immunologiques.

RÉSOLUTION ENZYMATIQUE D'ACIDES AMINÉS

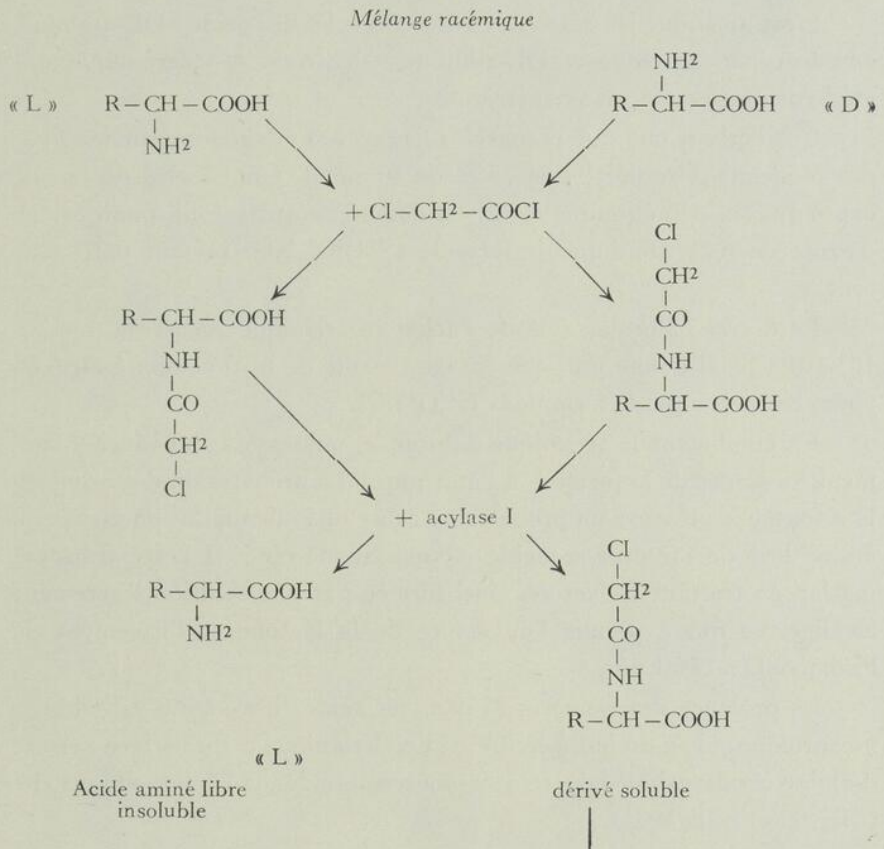
L'acide α-amino, ϵ-hydroxy, η-caproïque a été synthétisé pour la première fois par Gaudry (1948). Il a été démontré depuis que cet acide aminé ne remplace pas la lysine dans la diète de jeunes rats en croissance, et qu'il possède des propriétés toxiques (Gingras et coll., 1947). D'autres études ont prouvé que cet acide aminé non-naturel est un agent anémiant et qu'il se comporte comme un antagoniste de la lysine chez le rat (Pagé et coll., 1947).

Son homologue inférieur, l'acide α-amino, δ-hydroxy, η-valérianique a été d'abord synthétisé par Sörensen (1904), puis par Plieninger (1950) et Gaudry (1951). Les études préliminaires faites sur cet acide aminé, ont démontré qu'il peut remplacer l'arginine chez les poulets (Martel et coll., 1951).

Ces expériences biologiques ont été effectuées avec les mélanges racémiques de ces acides aminés parce que la résolution des énanthiomorphiqes optiques n'avait jamais été faite. Nous avons pensé qu'il y aurait avantage à séparer les isomères optiques de ces acides synthétiques pour des essais biologiques ultérieurs.

Nous avons utilisé avec succès la méthode de résolution enzymatique de Greenstein et ses collaborateurs (1949 et 1952), en apportant toutefois de légères modifications.

Rappelons que la méthode consiste à préparer les dérivés N-chloro-acétylés des acides aminés. Ceux-ci sont alors traités par une enzyme qui coupe spécifiquement le dérivé L sans toucher au dérivé D.



Le dérivé L de l'acide aminé est alors hydrolysé complètement alors que le dérivé D n'est pas touché par l'enzyme. Cette enzyme nommée acylase I est isolée du rein de pourceau (Greenstein et coll., 1952).

Une fois l'hydrolyse faite, l'acide aminé L est insoluble dans l'éthanol et précipite, alors que le dérivé chloro-acétylé de l'acide D est soluble. On sépare alors les deux composés par filtration et on régénère l'acide D par simple hydrolyse acide avec HCl dilué.

C'est ainsi que les dérivés N-chloroacétylés des acides DL-α-amino, ϵ-hydroxy, η-caproïque et DL-α-amino, ϵ-hydroxy, η-valérianique ont été hydrolysés de façon asymétrique.

Ces dérivés ont été préparés suivant les méthodes usuelles avec des rendements respectifs de 75 et de 40 pour cent. Celui de l'acide caproïque substitué fond à 91°C. Il donne par analyse un pourcentage d'azote de 6,21 alors que la formule $C^8H^{14}O^4$ NGl prévoit 6,27 pour cent.

Le dérivé chloro-acétylé de l'acide valérianique susbstitué fond à 103-104°C. Il donne un pourcentage d'azote de 6,70 comparé au 6,68 pour cent prévu par la formule $G^7H^{12}O^4NCl$.

En employant la technique habituelle, nous avons pu isoler facilement les acides de la forme L à l'état pur. La préparation des isomères D a toutefois présenté un problème, à cause de la lactonisation de l'acide aminé lors de l'hydrolyse acide. Nous avons obvié à cette transformation en traitant la lactone ainsi formée par une solution légèrement alcaline, ce qui a permis l'ouverture de la lactone et l'isolement de l'isomère D à l'état pur.

La présence des isomères D dans les acides L-α-amino, ϵ-hydroxy, η-caproïque et L-α-amino, δ-hydroxy, η-valérianique a été vérifiée avec la d-amino oxydase, isolée du rein de pourceau, suivant la méthode usuelle (Meister et coll., 1951).

Les qualités trouvées sont dans les deux cas inférieures à une partie dans 1 000. Nous nous sommes assurés auparavant que l'enzyme oxyde quantitativement une micro-mole de l'isomère D en présence de 1 000 micro-moles de l'isomère L.

La présence de l'isomère L dans la préparation de l'acide D α-amino, ϵ-hydroxy, η-caproïque a aussi été déterminée par le venin *Crotalus adamanteus*, suivant la méthode déjà mentionnée (Meister, 1951). La quantité trouvée est inférieure à une partie dans 1 000. Le traitement alcalin n'a pas changé la configuration optique de cet acide D.

Les isomères optiques L et D ont donc été séparés et, après vérification au moyen de méthodes enzymatiques, nous avons trouvé que leur pureté est supérieure à 99,9 pour cent.

La rotation d'une solution de l'acide L-α-amino, ϵ-hydroxy, η-caproïque à 2% dans HCl 6 N, est de +23.7°. Son isomère D donne une valeur de −23,2°.

La rotation d'une solution de l'acide L-α-amino, ϵ-hydroxy, η-valérianique à 2 pour cent dans HCl 6 N, est de + 28,8°, alors que l'isomère D donne −28,0°.

CONCLUSIONS

Dans la première partie de ce travail, nous avons développé de nouvelles méthodes de synthèses d'acides aminés naturels (comme la sérine), d'acides aminés non-naturels (N-alkoxy sérines, acides aminés N-mono alcoylés) et de 2-amino-alcools.

Nous avons, au cours de ces recherches, prouvé que la réduction de certains esters par les hydrures métalliques en solution aqueuse est possible, et nous avons aussi proposé un mécanisme pour illustrer ce qui se passe dans l'hydrolyse d'un amino-nitrile substitué.

De plus, nous avons synthétisé un nombre assez important de produits complètement nouveaux dans la littérature chimique. Quelques-uns de ces produits font ou feront l'objet d'études biochimiques ou pharmacologiques.

Au moyen de la chromatographie sur papier et sur colonne, et de l'électrophorèse sur papier, nous avons étudié une foule de problèmes divers, concernant aussi bien les dosages cliniques de sérums pathologiques que la détermination quantitative des amino-alcools obtenus par dégradation des protéines.

Enfin, nous nous sommes servis de méthodes enzymologiques pour séparer les isomères optiques d'acides aminés.

Ce travail démontre assez clairement l'interdépendance qui existe entre les différentes disciplines scientifiques. Il illustre surtout le fait que le travail de recherche nécessite de plus en plus la collaboration éclairée de tous les spécialistes, à quelque discipline qu'ils appartiennent.

REMERCIEMENTS

Au professeur Rosaire Gingras, directeur du département de biochimie, l'auteur exprime sa profonde reconnaissance pour les facilités matérielles et l'encouragement qu'il n'a cessé de lui prodiguer.

Au professeur Roger Gaudry, ainsi qu'aux docteurs Philip Harris, Jesse P. Greenstein et D. F. Elliott, il adresse des remerciements sincères pour leurs précieuses directives.

L'auteur tient aussi à témoigner son appréciation à toutes les autres personnes qui ont collaboré à ce travail, et, en particulier, à Monsieur Bertin Girard, technicien de laboratoire.

Enfin, il remercie le *National Cancer Institute of Canada* pour son aide matérielle.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBERTSON, N. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **68** : 450, 1946.
2. ALBERTSON, N. F., et ARCHER, S. J., *Am. Chem. Soc.*, **67** : 308, 1945.
3. BARROW, F., et FERGUSON, C. W., *J. Chem. Soc.*, p. 410, 1935.
4. BERLINGUET, L., *Can. N. Chem.*, **32** : 31, 1954.
5. BOULANGER, P., et BISERTE, G., *Bull. Soc. chim. de France*, p. 830, 1952.
6. BOUSSIÈRES, G. et LEDERER, M., *Bull. Soc. chim. de France*, p. 904, 1952.
7. BUSSARD, A., et PERRIN, D., *J. Lab. Clin. Med.*, **46** : 689, 1955.
8. CHRISTMAN, C. G., et LEVENE, P. A., *J. Biol. Chem.*, **124** : 453, 1938.
9. CONSDEN, R., GORDON, A. H., et MARTIN, A. J. P., *Biochem. J.*, **38** : 224, 1944.
10. CRAWHALL, J. C., Thèse, *Univ. of London*, England, 1952.
11. DORNOW, A., MESSWARD, G., et FREY, H. H., *Chem. Ber.*, **83** : 445, 1950.
12. ENZ, W., et LEUENBERGER, H., *Helv. Chim. Acta*, **29** : 1048, 1946.
13. FROMAGEOT, C., JUTISZ, M., MEYER, D., et PENASSE, E., *Biochim. Biophys. Acta*, **6** : 283, 1950.

14. FUSARI, S. A., FROHARDT, R. P., RYDER, A., HASHELL, T. H., JOHANNESSEN, D. W., ELDER, G. C., et BARTZ, Q. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **76** : 2878, 1954.

15. GAUDRY, R., *Can. J. Res., Sect. B*, **26** : 387, 1948.

16. GAUDRY, R., *Can. J. Res., Sect. B*, **29** : 544, 1951.

17. GAUVREAU, L., Thèse d'agrégation, *Univ. Laval*, Québec, 1956.

18. GINGRAS, R., PAGÉ, E., et GAUDRY, R., *Science*, **105** : 621, 1947.

19. GRABAR, P., et WILLIAMS, G. A., *Biochim. Biophys. Acta*, **10** : 193, 1953.

20. GRABAR, P., et WILLIAMS, G. A., *Biochim. Biophys. Acta*, **17** : 67, 1955.

21. GREENSTEIN, J. P., FODOR, P. J., et PRICE, V. E., *J. Biol. Chem.*, **178** : 503, 1949.

22. GREENSTEIN, J. P., PRICE, V. E., et GILBERT, J. B., *J. Biol. Chem.*, **179** : 1169, 1949.

23. GREENSTEIN, J. P., GILBERT, J. B., et PRICE, V. E., *J. Biol. Chem.*, **180** : 473, 1949.

24. GREENSTEIN, J. P., BIRNBAUM, S. M., LEVINTOW, L., et KINGSLEY, R. B., *J. Biol. Chem.*, **194** : 455, 1952.

25. GRINARD, V., DUPONT, G., et LOGQUIN, R., Traité de chimie organique, vol XII, *Masson et Cie*, Paris, 1941, p. 613.

26. JUTISZ, M., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **36** : 109, 1954.

27. JUTISZ, M., PRIVAT de GARILHE, M., SUGUET, M., et FROMAGEOT, G., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **36** : 117, 1954.

28. KARRER, R., GISLER, M., HORLACHER, E., LOGHER, F., MADER, W., et THOMANN, H., *Helv. Chim. Acta*, **5** : 469, 1922.

29. KARRER, P., KARRER, W., THOMANN, H., HORLACHER, E., et MADER, W., *Helv. Chim. Acta*, **4** : 76, 1921.

30. KARRER, P., PORTMANN, P., et SUTER, M., *Helv. Chim. Acta*, **31** : 1617, 1948.

31. KARRER, P., PORTMANN, P., et SUTER, M., *Helv. Chim. Acta*, **32** : 1156, 1949.

32. KARRER, P., *Chem. Zentr.*, **2** : 1137, 1922.

33. KHORANA, H. G., *Quarterly Reviews*, **6** : 346, 1952.

34. KING, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **69** : 2738, 1947.

35. KÖNIG, P., *Actas e trabalhos do Terceiro Congreso Sud Americano de Chimica, Rio de Janeiro e São Paulo*, **2** : 334, 1937.
36. LEDERER, M., *Anal. Chem.*, **2** : 261, 1948.
37. LUGG, J. W. H., et OVERELL, B. T., *Nature*, **160** : 87, 1947.
38. MARTEL, F., GAUDRY, R. et GINGRAS, R., *Rev. Can. Biol.*, **10** : 246, 1951.
39. MEISTER, A., LEVINTOW, L., KUNGSLEY, R. B. et GREENSTEIN, J. P., *J. Biol. Chem.*, **192** : 535, 1951.
40. NADEAU, G., et GAUDRY, R., *Can. J. Res., Sec. B*, **27** : 421, 1949.
41. Organic Syntheses, Collective vol. 1., p. 435, *John Wiley & Sons, Inc.*, New-York, 1941.
42. OVAKIMIAN, G., CHRISTMAN, C. C., KUNA, M., et LEVENE, P. A., *J. Biol. Chem.*, **134** : 151, 1940.
43. OVAKIMIAN, G., KUNA, M. et LEVENE, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **62** : 676, 1940.
44. PAGÉ, E., GAUDRY, R., et GINGRAS, R., *J. Biol. Chem.*, **171** : 831, 1947.
45. PARIS, G., GAUDRY, R., et BERLINGUET, L., *Can. J. Chem.*, **33** : 1724, 1955.
46. PARTRIDGE, S. M., *Biochem. J.*, **42** : 238, 1948.
47. PENASSE, L., JUTISZ, M., FROMAGEOT, G., et FRÆNELCONRAT, H., *Biochim. Biophys. Acta*, **9** : 551, 1952.
48. PLIENINGER, H., *Ber. Chem. Ges.*, **83** : 271, 1950.
49. ROSE, W. C., *J. Biol. Chem.*, **206** : 421, 1954.
50. SANGER, F., *Biochem. J.*, **39** : 507, 1945.
51. SANGER, F., et PORTER, R. R., *Biochem. J.*, **42** : 287, 1948.
52. SHARPE & DOHME, *Seminar*, p. 23, 1953.
53. SNYDER, H. R., SHEKLETON, J. F., et LEWIS, G. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **67** : 310, 1945.
54. SORENSEN, S. P. L., *Bull. Soc. Chim.*, **33** : 1052, 1904.
55. STEIN, W. H., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **47** : 59, 1946.
56. STERNBERG, J., BOUCHER, R., et PROULX, A., *Union méd.*, **81** : 1, 1952.
57. STOCK, C. C., REILLY, H. C., BUCKLEY, S. M., CLARKE, P. A., et RHOADS, C. P., *Nature*, **173** : 71, 1954.

58. STOLL, A., PEYER, J., et HOFMANN, A., *Helv. Chim. Acta*, **26** : 929, 1943.
59. STONE, F. G. A., *Quarterly Reviews*, **9** : 200, 1955.
60. STRECKER, A., *Ann.*, **75** : 27, 1850.
61. TISELIUS, A., *Trans. Faraday Soc.*, **33** : 524, 1937.
62. TSWETT, M., *Ber. Deutsch. Botan. Ges.*, **24** : 316, 1906.
63. TSWETT, M., *Warshawasdago utsch. Okr. Warsaw.*, 1910.
64. VOGL, O., et POHM, M., *Monatsh.*, **83** : 541, 1952.
65. WILLIAMS, R. J., et KIRBY, H., *Science*, **107** : 481, 1948.
66. WINSTEN, W. A., et EIGEN, E., *J. Amer. Chem. Soc.*, **70** : 3333, 1948.

ANALYSES

A. MOUCHET. **Mégacôlon.** *Encycl. méd. chir.*, « Estomac-Intestin », 9071 A[10] (2-1955), 9 pages, 6 figures.

Les travaux anglais et américains de ces dernières années ont jeté une lumière nouvelle sur la pathogénie du mégacôlon et, en particulier, celle du vrai mégacôlon, dit « congénital » ou maladie de Hirschsprung. De cette conception nouvelle résulte une solution chirurgicale nouvelle, qui a bouleversé la thérapeutique du mégacôlon. Tous les détails des opérations nouvelles, leurs avantages, leurs indications, les complications éventuelles sont exposées très clairement par Alain Mouchet. Outre l'étude de la pathogénie moderne, on trouvera également dans ce fascicule d'intéressantes notions nouvelles à propos de l'étude clinique, de l'évolution et du diagnostic des formes diverses du mégacôlon.

R. BERNARD. **Coqueluche.** *Encycl. méd. chir.*, « Pédiatrie », 4011 B[10] (1-1955), 10 pages, 6 figures.

Ce fascicule traite essentiellement de la coqueluche du nourrisson et de ses points particuliers. Les points nouveaux exposés dans ce fascicule portent notamment sur les questions suivantes : études électro-encéphalographiques, radiologiques, hématologiques (*avec les réactions immunitaires*) ; complications laryngées (*avec l'apnée asphyxique*), complications broncho-pulmonaires (*avec l'œdème subaigu du poumon ou pneumo-coqueluche alvéolaire*), séquelle respiratoire, encéphalites coquelucheuses et séquelles nerveuses ; enfin et surtout prophylaxie et traitement avec la vaccination et ses multiples problèmes, la séro-prophylaxie, les thérapeutiques antibiotiques et par sérums hyperimmunisés. Sur tous ces points, ce n'est qu'aujourd'hui que des conclusions et des règles de conduite très nettes peuvent être tirées, en s'appuyant sur les multiples travaux de toutes langues, publiés très récemment.

G. FANCONI et A.-M. STECK. **Tétanie.** *Encycl. méd. chir.*, « Pédiatrie », 4102 A^{10}, 10 pages, 9 figures.

Nos connaissances sur la tétanie ont été considérablement modifiées et enrichis au cours de ces dernières années et les travaux sur ce sujet ont été particulièrement nombreux, comme le prouve la riche bibliographie qui figure à la fin de ce fascicule. L'étude très complète du professeur G. Fanconi et de A.-M. Steck apporte notamment de précieuses indications sur les points suivants : étude biochimique et métabolique de la tétanie ; étude symptomatologique de l'hyperexcitabilité électrique et mécanique des tétanies latentes ; étude clinique très poussée de la tétanie manifeste ; enfin, étude particulièrement intéressante et développée des nombreuses formes cliniques de tétanie et des traitements diverses à opposer à chacune d'elles.

D. MALASSIS et G. BLANCHER. **Tableaux de posologie** (nourrisson). *Encycl. méd. chir.*, « Pédiatrie », 4158 (1-1955), 12 pages.

Ce nouveau fascicule présente des tables indiquant les doses de chaque médicament qu'il convient d'administrer aux nourrissons. Précisons, évidemment, que ces tableaux englobent tous les médicaments anciens et nouveaux, y compris ceux de la toute dernière heure.

J. LÉVESQUE, R. BASTIN et J. LAFOURCADE. **L'infection exogène du nourrisson** (son retentissement sur la nutrition). *Encycl. méd. chir.*, « Pédiatrie », 4057 A^{10}, C^{10}, D^{10}, E^{10}, F^{10} (1-1955), 39 pages, 4 figures.

Il s'agit là, peut-être, du problème le plus important de la pathologie de la nutrition chez le nourrisson, pathologie qui elle-même est au centre de la Pédiatrie. Les travaux de l'École française ont en effet montré que la grosse majorité des états toxiques du nourrisson, des hypotrophies sévères, des accidents digestifs aigus provenaient d'une infection exogène, entérale ou parentérale.

Aujourd'hui, les auteurs publient une étude nouvelle, entièrement remaniée à la lumière des très importants travaux réalisés par les auteurs français et étrangers au cours de ces dernières années. En particulier à côté du rôle de l'infection oto-mastoïdienne, le rôle de l'infection intestinale est remis en honneur à la suite d'études fort intéressantes et toutes récentes publiées dans divers pays sur les races pathogènes de colibacilles.

C'est ainsi que les sujets suivants sont étudiés en sa basant constamment sur les résultats les plus nouveaux de l'observation et de l'expérimentation : tout d'abord, étude critique et complète de l'oto-mastoïdite et de l'infection colibacillaire qui dominent le problème de l'infection

exogène ; ensuite, étude d'un certain nombre d'autres types cliniques autonomes : infection néo-natale, infection à germes saprophytes et infection hospitalière, staphylococcie du nourrisson au sein, diarrhée d'été et choléra infantile, dysenteries et entéro-colites dysentériformes, diarrhées dues à des bacilles intestinaux spécifiques, diarrhées à virus, maladies neurotropes telles que grippes, encéphalites, pharyngite subaiguë neurotoxique, enfin maladies infectieuses classiques.

R. BOURGEOIS. **Maladies de l'oreille.** *Encycl. méd. chir.*, « Pédiatrie », 4070 A^{10} (1-1955), 10 pages, 3 figures.

Parmi les points les plus intéressants à propos desquels le nouveau fascicule fait bénéficier le lecteur de notions nouvellement acquises, citons l'emploi des antibiotiques dans le traitement des otites du nourrisson (*traitement médical et chirurgical*), les indications du traitement médical au cours des oto-mastoïdites latentes, l'utilisation du réflexe électrodermal pour l'étude fonctionnelle de l'audition chez le nourrisson.

H. ZELLWEGER. **Traumatismes obstétricaux de la moelle épinière.** *Encycl. méd. chir.*, « Pédiatrie », 4100 D^{10} (1-1955), 2 pages.

Ces deux nouveaux fascicules apportent d'intéressantes précisions sur des lésions obstétricales et des malformations médullaires de l'enfant dont il importe de bien connaître les éléments diagnostiques, car ce sont eux qui pourront, au moins dans certains cas, guider vers des thérapeutiques utiles.

H. L. SHEEHAN et M. ALBEAUX-FERNET. **L'hypopituitarisme par nécrose puerpérale du lobe antérieur de l'hypophyse.** *Encycl. méd. chir.*, « Glandes endocrines », 10023 C^{10} (2-1955), 8 pages, 10 figures.

L'insuffisance hypophysaire produite par la nécrose ischémique du lobe antérieur lors d'un accouchement compliqué, s'opposant à l'ensemble des hypopituitarismes d'autres origines, constitue un syndrome pathologique véritablement pur, auquel le nom de Sheehan restera étroitement attaché.

Il ne s'agit pas d'une maladie rare, comme on le croit communément, mais bien d'une maladie méconnue ; l'expérience anglaise montre sa grande fréquence à partir du moment où on apprend à en faire le diagnostic : fréquence aussi élevée que celle du myxœdème et bien plus grande que celle de la maladie d'Addison.

Pour apprendre à dépister la nécrose hypophysaire du *post partum*, les auteurs indiquent un plan de travail en quatre points : surveillance systématique des accouchées ; enquêtes sociales auprès des femmes négligeant leurs enfants ; entraînement des consultations de psychiatrie à faire le diagnostic de l'affection ; entraînement des services de garde à rechercher les symptômes du coma par nécrose hypophysaire.

Sheehan et Albeaux-Fernet mettent en lumière de très nombreux points intéressants : étude clinique de la maladie qui, bien différente des descriptions courantes des manuels, est très caractéristique ; étude de l'évolution, indiquant les causes possibles de mort par coma hypophysaire (*anesthésie générale, insulinothérapie, administration de morphine, etc. . . .*) ; exploration fonctionnelle et bilan des fonctions hypophysaires ; diagnostic différentiel ; enfin traitement dans ses modalités les plus modernes.

M. FELD. **Épiphyse** (glande pinéale). *Encycl. méd. chir.*, « Glandes endocrines », 10026 A^{10} (2-1955), 6 pages, 2 figures.

« Curieux destin que celui de l'épiphyse sur le chemin progressif de nos connaissances biologiques et médicales ! Elle est tantôt portée au pinacle de la hiérarchie cérébrale, tantôt reléguée au rang d'un vestige embryonnaire désuet » (M. Feld). Parmi les incertitudes relatives à l'épiphyse, quelques notions plus solides se dégagent néanmoins. C'est pourquoi de nombreux points intéressants ressortent des données histologiques et des inférences thérapeutiques étudiées dans ce fascicule.

M. FELD. **Pathologie de l'épiphyse.** *Encycl. méd. chir.*, « Glandes endocrines », 10026 A^{50} (2-1955), 8 pages, 6 figures.

Ce fascicule comprend deux importants chapitres soulevant des problèmes cliniques d'un grand intérêt : d'une part, la macrogénitosomie ou syndrome de puberté précoce, seule manifestation endocrinienne qui ait pu être attribuée à l'épiphyse sur la base de coïncidences cliniques et d'arguments expérimentaux conjugués ; d'autre part, les tumeurs de l'épiphyse, comprenant les pinéalomes et les tumeurs de la région épiphysaire. A propos de ces dernières, il faut signaler plus particulièrement une remarquable étude de la symptomatologie neurologique et ventriculographique, accompagnée de belles reproductions de clichés.

REVUE DES LIVRES

Traumatismes du crâne. *Médecine — Chirurgie — Expertise*, par Daniel FEREY, professeur de clinique neuro-chirurgicale (Rennes). Un volume in-8° de 170 pages (1955) avec 81 figures dans le texte : 1 100 fr.* *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI[e]).

Ce livre s'adresse à la fois au médecin, au chirurgien non spécialisé, au médecin chargé d'expertises.

Il renseigne le médecin sur la conduite à tenir dans les cas aujourd'hui si fréquents des accidents de la route ou de la rue, lorsqu'il se trouve devant un blessé du crâne. Des détails sont donnés dès les premières pages sur la façon dont on doit transporter ces blessés, les premiers soins à leur prodiguer, la surveillance des premières heures. L'auteur expose également sa conception d'une organisation régionale de traumatologie cranienne.

Dans les chapitres des complications secondaires et des séquelles, il attire l'attention du médecin sur l'importance des troubles que l'on peut voir survenir tant chez les blessés opérés que sur ceux qui ne l'ont pas été. Il insiste particulièrement sur les troubles secondaires dits « subjectifs », qui sont peut-être plus fréquents après les traumatismes fermés non opérés qu'après les traumatismes ouverts et opérés.

A ce propos il rappelle que de petites interventions neuro-chirurgicales peuvent être mises en jeu qui transforment l'avenir et la condition de ces malades. De nombreux moyens d'exploration sont aujourd'hui utilisés pour dépister ces troubles et pour permettre de les traiter : à noter en particulier l'électro-encéphalographie, l'artériographie, l'encéphalographie gazeuse, la ventriculographie.

Pour le chirurgien, en dehors des indications opératoires qui sont longuement discutées, de nombreuses figures illustrent les différentes techniques opératoires et précisent les points de détails du texte, qui ne doivent pas, dans cette chirurgie, être négligés sous peine d'entraîner souvent de graves complications pour le malade. Près des chirurgiens il insiste tout particulièrement sur l'intérêt qu'il y a à faire de grands volets, et il s'oppose, en principe à la trépanation et à l'agrandissement du trou

* Prix à diminuer de 4%.

de trépan à la pince-gouge, technique qui engendre souvent des adhérences, des épilepsies et des pertes de substance pouvant entraîner des complications secondaires très graves. Comme toute la chirurgie, la chirurgie cérébrale mérite d'être *faite à ciel ouvert*, et avec plus de précision, peut-être, qu'aucune autre.

Un chapitre est consacré aux soins post-opératoires.

A la fin, un barème accompagné de considérations générales, permettra à ceux qui sont appelés à faire des expertises, de trouver des indications fort précieuses et souvent utiles pour leur permettre d'apprécier le taux d'invalidité de ces blessés.

En résumé, ouvrage de portée pratique, sans aucun luxe de détails, bilan d'une expérience personnelle neuro-chirurgicale des traumatismes du crâne.

Le système nerveux de la vie végétative. *Anatomie schématique de l'appareil nerveux*, par R.-M. de RIBET, professeur d'anatomie à la Faculté de médecine d'Alger. Un volume grand in-8° de 481 pages avec 86 figures dans le texte (1955) : 2 500 fr.* *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI[e]).

Après *Les nerfs crâniens* et *Les nerfs rachidiens*, édités, respectivement, en 1952 et 1953, l'auteur publie, dans ce troisième tome de l'*Anatomie schématique de l'Appareil nerveux*, une nouvelle série de schémas personnels, commentés, qu'il s'est efforcé, là encore, de rendre aussi didactiques que possible.

Ce qu'il a voulu avant tout, c'est proposer « un instrument de travail complet », mais simple et facile à manier, « une technique d'enseignement », délibérément utilitaire, « un répertoire » ou « un aide-mémoire », étoffé malgré tout, capable d'être « une base de départ morphologique solide » pour les physiologistes et les cliniciens de toute obédience.

Il ne s'agit aucunement d'une étude fonctionnelle de ce que l'on appelle encore aujourd'hui « le grand sympathique », mais d'un essai de clarification des éléments si nombreux qui composent, *anatomiquement*, ce vaste système.

Avant toute expérience, toute interprétation clinique — surtout en un domaine si vaste et si complexe — ne convient-il pas d'adopter, *d'abord*, un plan descriptif cohérent des formes visibles, un plan logique d'études et de recherches, quels que soient le but final envisagé, les moyens mis en œuvre et l'esprit qui les guident ?

L'auteur propose donc « une formule toute nouvelle », *exclusivement anatomique*, pour dresser l'inventaire exact des *Centres végétatifs* qu'il faut répartir en 4 groupes et de leurs *Liaisons réciproques* (qui forment 10 catégories différentes, et il ne saurait en exister davantage).

Dans une *première partie, le Préambule*, on trouvera un certain nombre de *considérations générales sur l'ensemble du système végétatif*.

* Prix à diminuer de 4%.

La *deuxième partie*, ou *Plan d'étude anatomique*, explique et justifie la méthode d'investigation toute nouvelle que l'auteur a choisie.

Enfin, dans la *troisième partie* de l'ouvrage, tous *les centres* et tous les *nerfs végétatifs* sont systématiquement passés en revue en une *disposition schématique* qui résume la conception de l'anatomiste.

Nouvelle pratique chirurgicale illustrée. Jean QUÉNU, directeur. Fascicule VIII. Un volume grand in-8° de 264 pages, avec 225 figures dessinées d'après nature par S. DUPRET (1955) : 2 000 fr.* *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VIe).

SOMMAIRE DU FASCICULE VIII

Extra-pyramidotomie sous-pallidale par électro-coagulation (F. FÉNELON). — *Pneumonectomie gauche pour cancer bronchique* (G. THOMERET). — *Cure par voie thoracique d'une hernie de l'hiatus œsophagien. Technique d'Allisson* (J. PERROTIN). — *Œsophago-cardiotomie extramuqueuse pour méga-œsophage par voie thoracique* (J. PERROTIN). — *Colectomie subtotale* (J. QUÉNU). — *L'opération de Le Fort pour gros prolapsus génital* (J. QUÉNU). — *Castration élargie avec curage des ganglions lombaires* (L. QUÉNU). — *Cure opératoire d'une fistule coccygienne* (C. LONGY).

Petite chirurgie. *Pratique médico-chirurgicale courante*, par J. MAISONNET, médecin général inspecteur, ancien professeur au Val-de-Grâce, membre de l'Académie de chirurgie. Sixième édition entièrement revue et corrigée. Un volume in-8° de XXXII-1 126 pages avec 758 figures dans le texte (1954) : 5 200 fr.* *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VIe).

En écrivant cet ouvrage l'auteur, bien qu'ayant cru devoir conserver le terme de *Petite chirurgie*, consacré par l'usage, a eu pour but de mettre à la disposition, non seulement du chirurgien, mais encore et surtout de tous ceux qui sont dans la nécessité d'assurer le traitement d'urgence ou le traitement définitif d'un blessé ou d'un malade, l'ensemble des moyens dont ils peuvent avoir besoin dans leur « Pratique médico-chirurgicale».

Aussi ce livre, dont c'est ici la sixième édition considérablement modifiée, s'adresse-t-il aussi bien à l'infirmier ou à l'infirmière, qu'à l'étudiant ou au praticien, et envisage-t-il un domaine très vaste puisque ce dernier s'étend, nécessairement, des petits soins journaliers donnés chaque jour au malade ou au blessé, jusqu'aux soins élémentaires propres à chacune des spécialités médicales.

---

* Prix à diminuer de 4%.

Le lecteur est habitué à trouver dans ce livre, soit le formulaire de pratique médico-chirurgicale courante, non seulement la description des soins et des interventions élémentaires, mais encore une étude de la réanimation, de la stérilisation, de l'anesthésie chirurgicale, des pansements, de l'appareillage des fractures et des lésions articulaires, des moyens que tout praticien, dans la pratique, est appelé à utiliser en gynécologie, en urologie ou chez les malades présentant une affection des organes des sens.

Certes, les moyens utilisables sont très nombreux et les progrès récents considérables. Aussi la nouvelle édition de la *Petite chirurgie* du professeur Maisonnet a-t-elle dû être profondément remaniée et signaler les acquisitions, qui ont fait leur preuve, dans le domaine de la réanimation, des anesthésies, des antibiotiques, etc., sans cependant sacrifier, d'une façon prématurée les méthodes du passé, dont on ne saurait contester la valeur.

Dans sa forme actuelle, ce traité rendra les mêmes services que la précédente édition à l'infirmier, à l'infirmière, à l'étudiant et au praticien.

Travaux pratiques de bactériologie, par Henri BONNET, agrégé de bactériologie, et Armand NEVOT, agrégé de bactériologie, de la Faculté de médecine de Paris. 4e édition remaniée. Un volume de 210 pages, avec 77 figures et 6 planches en couleurs (13,2 × 20) : 960 fr. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VIe).

Ce petit guide est aujourd'hui bien connu et apprécié. Il paraît en une quatrième édition remaniée, en vue d'une adaptation plus étroite à l'enseignement donné aux étudiants en médecine des différentes Facultés.

Le texte a été allégé par la suppression de détails techniques et une réduction sensible de la partie traitant de la sérologie. Par contre, les auteurs y ont ajouté des notions maintenant classiques : c'est ainsi qu'une part a été faite à la détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

Pour le reste, les qualités et la présentation de l'ouvrage sont restées les mêmes : le texte est toujours divisé en courts chapitres rappelant l'enseignement oral qui précède chaque séance de travaux pratiques. L'ouvrage est abondamment illustré et comporte 6 planches en couleurs.

DIVISION DE L'OUVRAGE

Caractères généraux des microbes. — Microscope et éclairage sur fond noir. — Examens de cultures microbiennes. Colorations. — Les milieux de culture. — Isolement d'un microbe aérobie. Son identification. — Microbes anaérobies. — Spirochètes. — Antibiotiques. — Réaction de fixation du complément. — Réactions de floculation.

CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec

Séance du vendredi 7 décembre 1956, à l'École de médecine de l'université Laval

1. Gustave Bourbeau et Pierre Potvin : *Études expérimentales d'un nouveau sel biquaternaire d'ammonium* ;
2. Louis Berlinguet et Carlton Auger : *Étude électrophorétique des protéines d'exsudats* ;
3. Paul-M. Gagnon et Jean-Yves McGraw : *Conditionnement de l'action de l'hormone lutéinisante de l'hypophyse.*

Séance du vendredi 14 décembre 1956 à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus

1. Roland Lavoie : *A propos d'un cas de tumeur maligne de l'oreille moyenne* ;
2. Jacques Turmel, René Pion, Maurice Coulombe et Chs-A. Gauthier : *Un aspect du traitement psychiatrique en hôpital général : l'électroplexie.*
3. P.-E. Côté : *La spondylose rhizomélique et son traitement radiologique* ;
4. Paul Poliquin, Amyot Jolicœur et Jean-Paul Bissonnette : *Une observation d'extrophie complète de la vessie.*

Nominations à la Faculté de médecine

Le docteur F.-X. Demers, chef du Service de gynécologie et d'obstétrique à l'Hôpital Saint-François-d'Assise et assistant dans le Service de gynécologie et d'obstétrique de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, a été nommé professeur titulaire de gynécologie.

Le docteur François Letarte, chef du Service d'oto-rhino-laryngologie et d'ophtalmologie de l'Hôpital Sainte-Foy et de l'Hopital Saint-François-d'Assise, a été nommé professur titulaire d'oto-rhino-laryngologie.

Le docteur Adélard Tétrault, professeur agrégé, chef du Service de médecine de l'Hôpital Saint-Joseph de Trois-Rivières, a été nommé chargé de cours en Histoire de la médecine.

Le docteur Paul Fiset, chef du Service des laboratoires de l'Hôpital Sainte-Foy, a été nommé assistant dans le département de bactériologie de la Faculté de médecine.

Le docteur Raoul Roberge a été nommé moniteur des internes à l'Hôpital du Saint-Sacrement et le docteur Louis Levasseur, moniteur des internes à l'Hôpital Saint-François-d'Assise.

Le docteur Jean-Jacques Laurier a été nommé directeur médical à l'Hôpital Saint-Joseph de Trois-Rivières.

Le Collège de pratique générale du Canada

PREMIER CONGRÈS SCIENTIFIQUE ANNUEL NATIONAL

Lundi, mardi et mercredi, les 4, 5 et 6 mars 1957.
Hôtel Mont-Royal, Montréal

Tous les médecins en médecine générale, membres ou non du Collège de pratique générale, sont les bienvenus à ce Congrès. Le programme, tel que conçu, comprend des orateurs insignes du Canada et des États-Unis qui parleront sur une grande variété de sujets d'actualité.

Docteur J. F. MCCREARY, professeur de pédiatrie à l'université de Colombie-Britannique : *Nouvelles en pédiatrie* ;

Docteur A. B. STOKES, professeur de psychiatrie à l'université de Toronto : *Comment discerner et traiter les désordres mentaux* ;

Docteur R. Ian MACDONALD, directeur de la division des études post-universitaires à l'université de Toronto : *Cas d'urgence chez les vieillards* ;

Docteur J. Lewis DILL, Division de l'otolaryngologie à l'Hôpital Henry Ford, de Détroit, Mich. : *Problèmes de surdité de l'enfance* ;

Docteur Arthur C. CURTIS, département de dermatologie et syphilologie à l'université de Michigan, Ann Arbour : *Tuyaux sur la façon de traiter les maladies de la peau* ;

Docteur Wm. A. LANGE, Détroit, Michigan : *Chirurgie plastique pour le médecin en médecine générale* ;

Docteur Louis A. BUIE, professeur émérite de la Clinique Mayo : *Proctologie par les omnipraticiens* ;

Docteur H. B. ATLEE, professeur d'obstétrique et de gynécologie à l'université du Tennessee : *Un département de pratique générale dans nos universités médicales* ;

Docteur Lennox BELL, doyen de médecine à l'université de Manitoba : à être annoncé ;

Docteur Paul DAVID, directeur de l'Institut de cardiologie de Montréal : *Choix de patients pour la chirurgie cardiaque par le généraliste* ;

Docteur Hans SÉLYÉ, professeur de médecine expérimentale à l'université de Montréal : sujet à être annoncé ;

Colonel K. R. SWINTON, gérant général de la compagnie Thomas A. Edison Limitée du Canada : *Conduite moderne des affaires dans le bureau d'un médecin* ;

Docteur H.-L. NADEAU, professeur de diététique à l'université Laval : sujet à être annoncé ;

Docteur R. Lessard, professeur de pathologie médicale à l'université Laval : à être annoncé ;

Docteur Oswald HALL, département d'Économie politique à l'université de Toronto : à être annoncé.

Nous nous attendons à ce qu'un représentant du Collège de pratique générale de France assiste à notre Congrès et participe au programme. Un représentant du Collège des Praticiens en médecine générale d'Angleterre est également invité.

Il y aura trois panneaux de discussions :

1. *LE DIABÈTE :*

Président : Docteur Lillian CHASE, Toronto.

Membres : Docteur H. S. EVERETT, St. Stephen's, N.B. ;
Docteur Gordon D. BROWN, Edmonton, Alberta.

2. *LES CALMANTS :*

Président : Docteur G. J. SARWER-FONER, consultant en psychiatrie à l'Hôpital Queen Mary de Montréal.

Membres : Docteur H. E. LEHMANN, assistant-professeur de psychiatrie à l'université McGill ;
Docteur Lennox BELL, doyen de médecine à l'université de Manitoba.

3. *L'EMPLOI DE SÉRUMS ET DE VACCINS :*

Président : Docteur Henri CHARBONNEAU, directeur médical de l'Hôpital Pasteur.

Membres : à être annoncés.

Ces discussions seront pratiques et stimulantes ; chacune alloue un temps consacré aux questions et réponses des généralistes.

D'autres faits intéressants :

Durant les trois jours du Congrès, des orateurs parleront à l'heure du lunch dans la salle Normandie :

Le lundi : l'honorable Paul MARTIN.

Le mardi : docteur Jean CHARBONNEAU, Montréal.

Le mercredi : docteur John S. DETAR, président de l'Académie américaine de pratique générale.

L'assemblée annuelle sur les affaires du Collège sera tenue le lundi soir, le premier jour du Congrès, à 8 h. p.m. Cette assemblée sera suivie par un vin d'honneur à environ 10 h. 30 p.m. ; tous les médecins et leurs épouses y sont invités.

Le mardi soir à 8 h. 30 p.m., le banquet et la danse annuelle procureront une récréation de première classe durant toute la soirée.

Un intéressant programme d'activités pour dames a été mis sur pied par notre comité de Montréal. Les détails de ce programme seront annoncés plus tard.

Adressez vos demandes pour formules de réservations au :

Président du Comité de réservations,
Docteur J.-Y. TREMBLAY,
3244 est, rue Beaubien,
Montréal, P.Q.

Le Collège de pratique générale du Canada

EXAMENS PHYSIQUES POUR LES MÉDECINS

Chaque année, nous apprenons la mort d'un médecin et, pour ajouter à la triste nouvelle, on sait qu'il connaissait son état de santé depuis déjà plusieurs mois, mais tout simplement subissait trop tard un examen physique. Ce fait fut porté à notre connaissance assez souvent, mais personne ne s'est occupé d'agir en conséquence.

Cette année le Collège de pratique générale a décidé de prendre en main cet état de choses pour enrayer cette perte inutile. La vie des

médecins ne peut être gaspillée. Le plan du Collège de pratique générale consiste donc à obtenir un examen physique de chaque médecin présent à son Assemblée annuelle tenue à Montréal, du 4 au 6 mars. Pour être pratique, ce projet doit être assez complet pour servir de vérification lors de futurs examens, si la comparaison des dossiers devient nécessaire.

Comme le temps, l'espace et le personnel dont on dispose pour cet examen sont limités, nous devons le faire aussi brièvement que possible, tout en lui conservant sa valeur. Voici un aperçu de ce plan d'examen :

1° Histoire brève et concise ;

2° Rayon X pulmonaire ;

3° Électrocardiogramme ;

4° Pression artérielle ;

5° Estimations de l'hémoglobine et de la sédimentation du sang et dénombrement des globules rouges ;

6° Analyse d'urine ;

7° Poids.

Chaque médecin recevra au bureau d'enregistrement, une formule contenant, sur un côté, un questionnaire qu'on lui demande de bien vouloir remplir avant de se présenter pour l'examen. L'endos est laissé libre pour les rapports des différents tests. Le questionnaire sera aussi bref que possible afin d'obtenir des informations essentielles sans perdre de temps.

Le rapport sera confidentiel et, seul, le médecin en question pourra l'obtenir. Ce sera un dossier permanent que le médecin pourra conserver.

Nous espérons que ce n'est là que le début d'un projet dont le résultat amènerait les médecins à mieux se soigner. Ils verraient à recevoir au moins autant de soins et d'attention qu'ils procurent à leurs propres patients. Nous demandons la coopération totale des médecins qui assisteront au Congrès. Les deux salles d'examens seront situées de telle façon que les médecins examinés passeront rapidement d'un examen à l'autre sans perte de temps.

Cette nouvelle formule de médecine préventive a pour but de servir les médecins eux-mêmes. Si ce plan réussit tel que nous l'espérons, d'autres congrès médicaux le mettront probablement à exécution. Les canadiens sont remarquables pour leur initiative. Venez au Congrès déterminés à nous aider à faire de ce projet un franc succès.