

# Sommaire

## COMMUNICATIONS

Roger FORTIN et Robert GARNEAU:  
PRÉSENTATION DE DIX CAS DE KYSTES SPLÉNIQUES . . . . . 949

P.-A. LAMBERT et L. REVOL  
CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES . . . . . 956

Gérard GIRARD:  
CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE L'APPAREIL THYROPARATHYROÏDIEN SUR LA NÉPHROCALCINOSE  
3. Effets de l'ablation totale ou partielle de l'appareil thyroparathyroïdien sur la néphrocalcinoase au dihydrotachystérol (DHT) chez le rat . . . . . 968

Jules LAMBERT:  
L'ÉQUIPE EN SANTÉ MENTALE: RÔLE DU PSYCHIATRE . . . . . 979

## REVUE GÉNÉRALE

Denys JOBIN et Paul-André LACHANCE:  
PHYSIOLOGIE ET MÉTABOLISME DE LA FIBRE MUSCULAIRE . . . . . 981

## CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE

Jean-Yves McGRAW:  
NATURE DE L'ARTÉRIOSCLÉROSE  
1. Artériosclérose humaine . . . . . 992

. . . . .

ANALYSES . . . . . 1012

REVUE DES LIVRES . . . . . 1015

NOUVELLES . . . . . 1018

COURS DE PERFECTIONNEMENT . . . . . 1026

NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES . . . . . 1029

NOUVELLES PHARMACEUTIQUES . . . . . 1030

# FERMALAC\*

cultures mixtes de trois ferments lactiques *lyophilisés*

## IMPLANTATION MASSIVE et ÉQUILIBRE de la flore intestinale

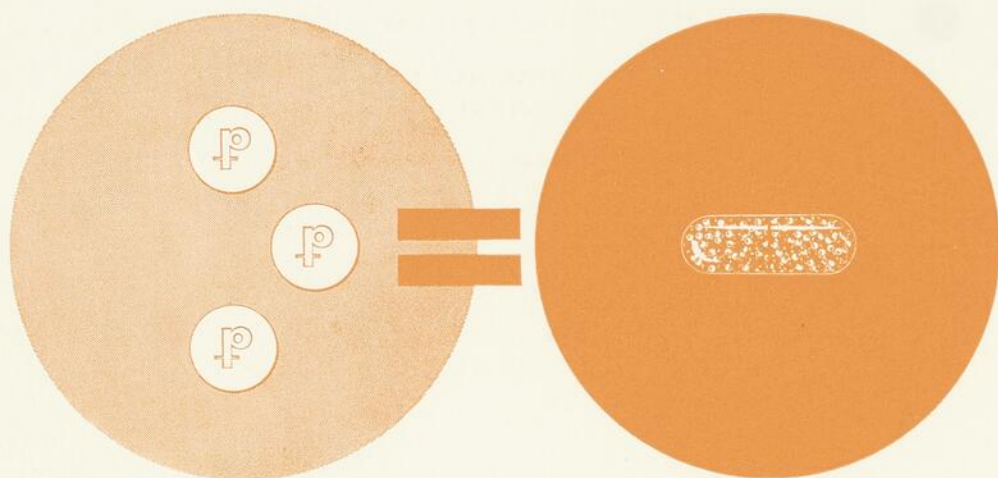
DIARRHÉES (saisonniers ou non)  
(nourrissons — enfants — adultes)  
Entérocolites — Flatulence  
Accidents intestinaux et muqueux  
consécutifs à l'antibiothérapie.  
Flacons scellés de 10 et 40 capsules.

\*Le SEUL produit de bacilles actifs  
vivants provenant de souches  
CANADIENNES sélectionnées et  
cultivées rigoureusement sous  
contrôle de bactériologistes  
spécialisés de l'Institut ROSELL.



**ROUGIER**

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



## 1 CAPSULE SPANSULE\* LARGACTIL†

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

CHLORHYDRATE DE CHLORPROMAZINE

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

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

† brevet canadien Rhône-Poulenc

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

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

## CONDITIONS DE PUBLICATION

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

## MANUSCRITS

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

## COPIES

Les copies doivent être dactylographiées avec double espace.

## CLICHÉS

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

## ABONNEMENT

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

**Direction :**  
UNIVERSITÉ LAVAL, QUÉBEC.

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

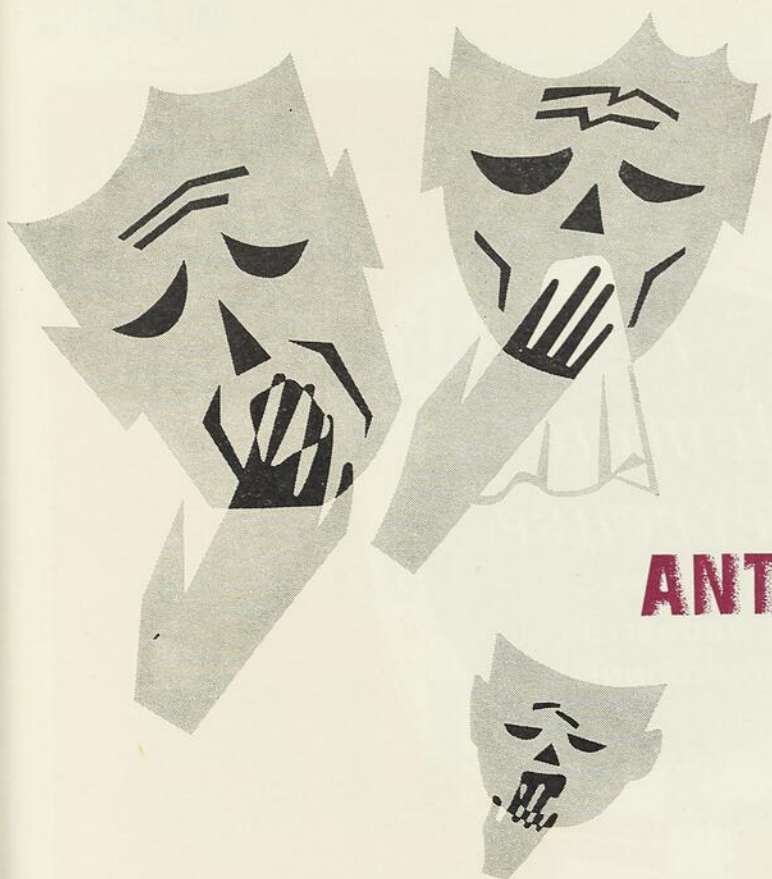
bulletin de la société médicale des hôpitaux universitaires de laval

## BUREAU DE DIRECTION

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

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. le docteur Rosaire GINGRAS,  
*doyen de la Faculté de médecine* ;  
M. le docteur J.-B. JOBIN,  
*président du Collège des médecins de la province de Québec* ;  
M. le docteur Jean-Marc LESSARD,  
*président de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval* ;  
M. le docteur Pierre JOBIN,  
*directeur du Département d'anatomie* ;  
M. le docteur Louis BERLINGUET,  
*directeur du Département de biochimie* ;  
M. le docteur Wilfrid CARON,  
*directeur du Département de chirurgie* ;  
M. le docteur Renaud LEMIEUX,  
*directeur du Département de médecine* ;  
M. le docteur Léo GAUVREAU,  
*directeur du Département de microbiologie* ;  
M. le docteur Charles-A. MARTIN,  
*directeur du Département de psychiatrie* ;  
M. le docteur René SIMARD,  
*directeur du Département d'obstétrique et gynécologie* ;  
M. le docteur Carlton AUGER,  
*directeur du Département de pathologie* ;  
M. le docteur Donat LAPOINTE,  
*directeur du Département de pédiatrie* ;  
M. le docteur Corneille RADOUCO-THOMAS,  
*directeur du Département de pharmacologie* ;  
M. le docteur Claude FORTIER,  
*directeur du Département de physiologie* ;  
M. le docteur Jean-Paul DÉCHÊNE,  
*vice-président de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval* ;  
M. le docteur Louis DIONNE,  
*secrétaire général de la Société médicale  
des Hôpitaux universitaires de Laval* ;  
M. le docteur Georges-A. BERGERON,  
*secrétaire correspondant  
de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval* ;  
M. le docteur Léo GAUVREAU,  
*trésorier de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval.*



**ANTI-TUSSIF**

# PHÉNERGAN VC EXPECTORANT

5 ml (c. à thé) renferment  
5 mg de PHÉNERGAN (prométhazine)  
et 5 mg de phényléphrine HCl  
dans une formule bien équilibrée

expectorant  
antihistaminique  
analgésique local

+

décongestif

(VASO-CONSTRICTEUR)

*Renseignements complets sur demande*

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

©  
*nervosité • fatigue • céphalée • troubles digestifs*

*la  
femme  
nerveuse*

ET SES  
TROUBLES  
FONCTIONNELS

## **bellergal spacetabs**

*soulagement permanent en deux prises quotidiennes*

Le Bellergal est le médicament idéal de la femme nerveuse parce que :

- Il atteint une gamme étendue de symptômes
- Il est unique
- Il est sûr et sans danger
- Son action est rapide
- Il ne masque pas de troubles organiques
- Il est pratique — Un spacetab matin et soir assureront de façon permanente la diminution de la tension nerveuse et le soulagement des troubles fonctionnels.

COMPOSITION : Spacetabs de Bellergal — 0.6 mg de tartrate d'ergotamine, 0.2 mg de Bellafoline®,

40.0 mg de phénobarbital. Dragées de Bellergal — 0.3 mg de tartrate d'ergotamine, 0.1 mg de Bellafoline®, 20.0 mg de phénobarbital.

POSOLOGIE : Spacetabs de Bellergal — un spacetab matin et soir. Dragées de Bellergal (posologie moyenne) une dragée 4 fois par jour. Dans les cas rebelles, selon les besoins individuels, jusqu'à 6 dragées par jour.

PRÉSENTATION : Spacetabs de Bellergal, flacons de 50 et de 250. Dragées de Bellergal, flacons de 100, de 500 et de 1,000.

CONTRE-INDICATIONS : Troubles circulatoires périphériques avancés, maladies des artères coronaires, glaucome, grossesse.

Renseignements complets, sur demande, ou dans le Vademecum International.



SANDOZ PHARMACEUTICALS, DORVAL, P.Q.

Dans toutes les indications  
de la pénicilline

Le suppositoire  
**SUPÉNIL**

(autrefois EUCALYPTINE-PÉNICILLINE)

dosé à 200, 400, 600 ou 1,000,000 U. I.

actif, pratique, bien toléré,

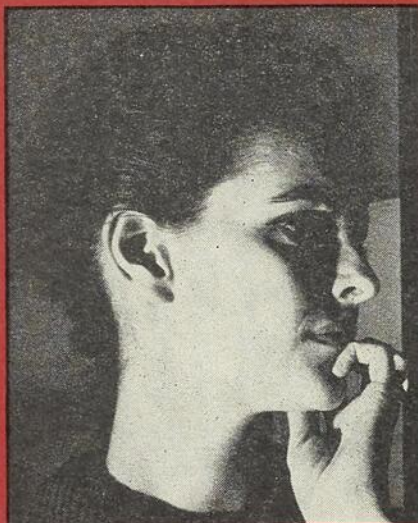
associe à l'action antibiotique  
l'action anti-infectieuse



**WELCKER & CIE, LIMITÉE**

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

*Sous  
l'anxiété  
de surface,*



*se  
cachent...*

Chez la plupart des malades aux prises avec des problèmes émotifs se cachent à la fois de l'anxiété et des symptômes de dépression. Les troubles émotifs et physiques dont ils se plaignent révèlent une tension nerveuse, une frustration et une appréhension sous-jacentes. Un malade souffrant d'une affection organique chronique accuse souvent un complexe émotif caractérisé par de l'anxiété et de la dépression. D'autre part, l'anxiété et la dépression peuvent entraîner des symptômes physiques qui se traduisent par une kyrielle de doléances allant se répétant.

*"Je me sens excitable et nerveux... Je ne puis pas dormir... Je me sens si fatigué, je traîne ma peau toute la journée... Je souffre d'affreux maux de tête... Je transpire pour des riens... Plus rien ne m'intéresse... J'ai besoin d'un tonique... Je n'éprouve aucune joie dans la vie."*

**Il va de soi que ces malades requièrent plus qu'un simple tranquillisant. Ils ont besoin du rayon d'action étendu du TRIAVIL.\***

*Si les symptômes d'anxiété sont un appel au secours  
**TRIAVIL** un moyen de rétablir et de maintenir l'équilibre émotif*

perphénazine 3 mg / chlorhydrate d'amitriptyline 15 mg

**MERCK SHARP & DOHME of Canada Limited, Montréal** La recherche d'aujourd'hui au service de la thérapeutique de demain

\*MARQUE DÉPOSÉE

Le TRIAVIL aide à maintenir l'équilibre émotif, il peut procurer le répit nécessaire entre les consultations et peut aider les malades à participer à leur propre guérison en maîtrisant les symptômes ennuyeux.

**POSOLOGIE:** Un comprimé, 3 f.p.j. ou 4 f.p.j. selon les besoins et la réponse de chaque malade; mais la posologie ne doit pas excéder 10 comprimés par jour.

**CONTRE-INDICATIONS:** Glaucome; tendance à la rétention urinaire; évidence d'une dépression de la moelle osseuse; dépression du système nerveux central. Usage non recommandé chez les femmes enceintes. Il faut laisser s'écouler un intervalle de deux semaines entre l'administration du TRIAVIL et la cessation d'un traitement à l'aide d'inhibiteurs de la MAO. Avant de prescrire le TRIAVIL prière de se reporter aux renseignements détaillés concernant les indications, la posologie, les effets secondaires, les précautions et la bibliographie que l'on peut obtenir sur demande.

**PRÉSENTATION:** Comprimés dosés chacun à 3 mg de perphénazine et à 15 mg de chlorhydrate d'amitriptyline, en flacons de 50 et de 500.

## Dans les Infections des Voies Respiratoires Supérieures *compliquées par:*

la rhinite, la sinusite, les manifestations allergiques, les courbatures, les douleurs, la fièvre, la congestion nasale

**fournissez le traitement complet par une seule ordonnance**

# Achrocidin®

Achrocidine, association Tétracycline-Antihistaminique-Analgésique Lederle

## Achromycin®

Achromycine, tétracycline-HCl Lederle

protection à large spectre  
contre l'infection secondaire

## Phénacétine, salicylamide

action analgésique, antipyrétique

## Caféine

stimulant respiratoire,  
facilite la respiration,  
dépression légère

## Citrate de chlorothen

action antihistaminique

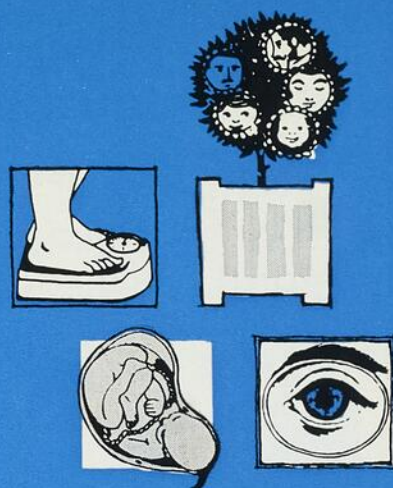
**COMPOSITION:** Chaque dragée renferme 125 mg de Tétracycline HCl; 120 mg de Phénacétine; 30 mg de Caféine; 150 mg de Salicylamide; 25 mg de citrate de Chlorothen. Chaque cuillerée à thé (5 cc) de sirop renferme 125 mg de Tétracycline HCl; 120 mg de Phénacétine; 150 mg de Salicylamide, 25 mg d'acide Ascorbique; 15 mg de maléate de Pyrilamine. **Posologie:** Adultes—2 dragées 3 ou 4 fois par jour. Enfants—10 à 20 mg par livre corporelle par jour, dose déterminée par la teneur en tétracycline. **Avertissement:** S'il y a atteinte rénale, même les doses ordinaires peuvent donner lieu à une accumulation excessive dans l'organisme avec toxicité hépatique éventuelle. Dans ces circonstances, il est indiqué d'employer des doses plus faibles qu'à l'ordinaire et si le traitement est prolongé, il peut être recommandable de procéder à des déterminations du taux sanguin de tétracycline. **Présentation:** Dragées (jaunes); Sirop (aromatisé à la lime et au citron) Des renseignements thérapeutiques détaillés seront fournis sur demande ou peuvent être trouvés dans votre Vademecum International.



CYANAMID OF CANADA LIMITED, Montréal

# l'omnipraticien et le dépistage précoce du diabète

L'omnipraticien peut aider à soustraire à l'élément chance le dépistage du diabète. Les diabétiques — de même que les diabétiques en puissance — se recrutent le plus souvent parmi les gens (a) qui ont un antécédent familial de diabète, (b) qui ont des grossesses anormales, (c) qui souffrent d'obésité et qui ont plus de quarante ans et (d) qui souffrent de dégénérescence vasculaire.



# ORINASE D'ABORD



## Les diabétiques en puissance

L'importance d'un dépistage précoce tient à l'institution du traitement du diabétique à un stade où l'on peut retarder l'état pathologique. Le régime est précieux à cet égard et il existe des cas où la rémission a eu lieu après usage de tolbutamide (Orinase)<sup>1</sup>. Cela peut résulter de la régénérescence des cellules bêta, et c'est une indication de la valeur de la tolbutamide (Orinase) dans le traitement du diabète en puissance.

## Les diabétiques découverts

Plus de 2,000 documents cliniques et 3,000,000 de cas de diabète traités avec succès à travers le monde ont démontré la sécurité et l'efficacité de l'Orinase. Voilà pourquoi, lorsque l'emploi d'un agent hypoglycémiant oral est indiqué, la grande majorité des médecins du monde préfèrent l'Orinase d'abord.

*"La tolbutamide [Orinase] est le plus sûr hypoglycémiant oral d'usage général, et on doit l'essayer en premier lieu."*

Today's Drugs, 1964, p. 238, Londres: British Medical Association.

*"Notre premier choix serait la tolbutamide [Orinase]..."*

Modell, W., Drugs of Choice 1964-1965, 1964, p. 567 Saint Louis: The C. V. Mosby Company.

*"Nous préférons utiliser la tolbutamide [Orinase] d'abord, car c'est elle qui suscite le moins de réactions secondaires..."*

Faludi, G., Journal of the Medical Women's Association, 18:733, 1963.

1. Fajans, S. S. et Conn, J. W., Diabetes, 1962, 11 (Supp.), 123.

**Composition:** chaque comprimé Orinase contient 0.5 g de tolbutamide. **Indications:** la principale indication clinique d'Orinase est le diabète sucré stable sans complication aiguë comme l'acidose ou la cétose. **Posologie — nouveaux diabétiques:** quatre comprimés Orinase (2 g) par jour, en une seule dose le matin ou doses fractionnées, durant quatre semaines ou jusqu'à ce que le malade réagisse; régler ensuite la posologie d'entretien (d'ordinaire de 1 à 4 comprimés) à la dose quotidienne la moins forte pouvant maintenir la régulation optimale. Comme pour l'insuline, des changements de posologie peuvent être nécessaires durant le traitement du diabète. **Posologie — diabétiques sous insulinothérapie:** 1. moins de 20 unités — abandonner l'insuline et amorcer le traitement à l'Orinase. 2. de 20 à 30 unités — diminuer l'insuline dans une proportion de 30 à 50%, instituer le traitement à l'Orinase puis réduire subséquemment l'insuline selon la réaction quotidienne. 3. plus de 40 unités — diminuer l'insuline de 20%, commencer à donner l'Orinase et continuer à diminuer l'insuline selon la réaction du malade. **Contre-indications:** diabète juvénile, cétose grave, acidose, coma. **Précautions:** bien respecter les restrictions alimentaires, la régulation du poids, l'exercice, l'hygiène, éviter les infections et suivre la posologie. Dans les conditions de stress, traumatismes ou infections, il peut être nécessaire d'augmenter la dose ou de compléter par l'insulinothérapie. L'insuline doit remplacer l'Orinase durant la grossesse et durant le traitement aux corticostéroïdes. **Réactions secondaires:** l'Orinase est remarquablement exempt de réactions secondaires — principalement les dérangements gastro-intestinaux légers et les réactions d'allergie cutanée. L'hypoglycémie est remarquablement rare plus susceptible de survenir durant la période de transition de l'insuline à l'Orinase. **Présentation:** comprimés rainurés, en flacons de 50 et de 500.

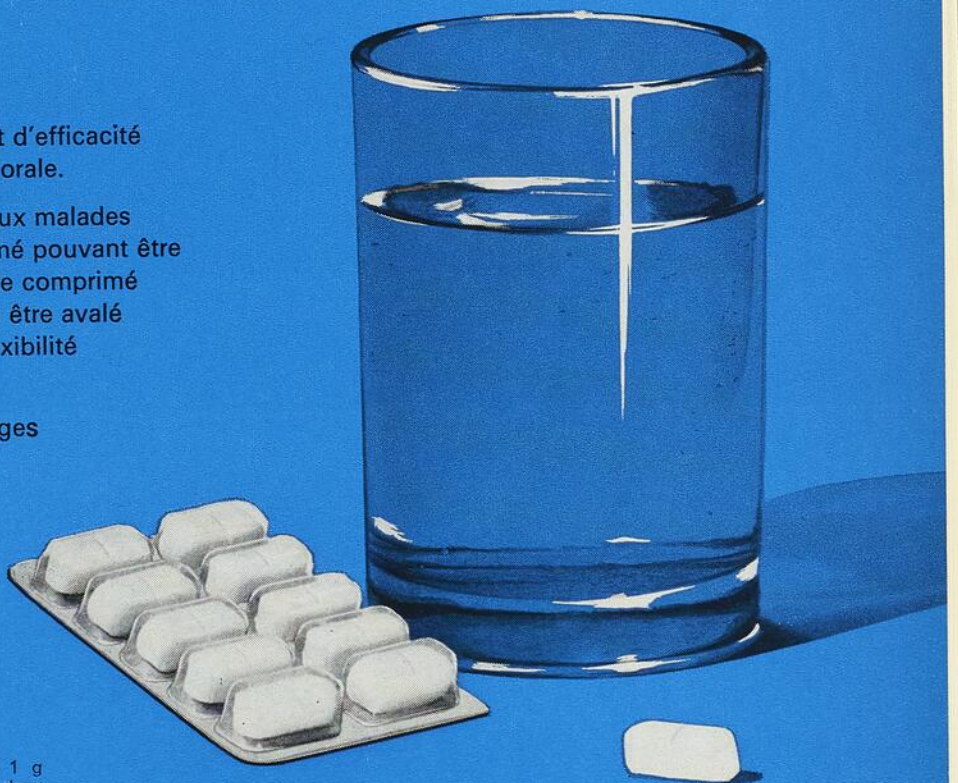
le premier  
hypoglycémiant oral  
qui peut être pris  
comme comprimé  
ou dans un verre d'eau

# ORINASE<sup>®</sup> UN GRAMME

ORINASE 1 g apporte plus de flexibilité et d'efficacité dans le traitement antidiabétique par voie orale.

ORINASE 1 g convient particulièrement aux malades qui ont de la difficulté à avaler, le comprimé pouvant être désagrégué dans un verre d'eau. Bien sûr, le comprimé oblong et sécable, sans saveur, peut aussi être avalé tel quel. Seul ORINASE 1 g offre cette flexibilité d'administration en un seul comprimé.

ORINASE 1 g est présenté en emballages individuels de 10 comprimés, hygiéniquement scellés pour la protection de vos malades. Chaque emballage peut être porté dans un commode petit étui en plastique également fourni à vos malades.




**Composition:** chaque comprimé Orinase 1 g contient 1 g de tolbutamide. **Posologie — nouveaux diabétiques:** deux comprimés Orinase 1 g (2 g) par jour, en une seule dose le matin ou en doses fractionnées, durant quatre semaines ou jusqu'à ce que le malade réagisse; régler ensuite la posologie d'entretien (d'ordinaire de ½ à 2 comprimés) à la dose quotidienne minima pouvant maintenir la régulation normale. Pour garantir la prise de la dose complète, le malade doit être renseigné: laisser se désagréger le(s) comprimé(s) dans un verre d'eau, brasser et boire aussitôt; ajouter de l'eau à tout reste de médicament, brasser et boire à fond. **Présentation:** comprimés à 1 g blancs, oblongs, sécables, en boîtes de 30 et 300.



**HOECHST**  
PHARMACEUTICALS

3400 O., RUE JEAN-TALON, MONTREAL 16  
DIVISION DE HOECHST DU CANADA LIMITEE



**Est-ce que  
six pieds de  
plasma par  
année est trop  
demander à un  
donneur ?**

Pas du tout ! Le système BLOODPACK® plasmaphérésis de Fenwal® permet au donneur de donner plus de plasma dans une année que la quantité normalement obtenue de lui en six années et demie en utilisant les méthodes de collection conventionnelles. Le système Fenwal est un procédé pratique et simple autant pour les banques de sang que pour les donneurs... permet la collection du sang entier, l'isolation du plasma et le retour des cellules rouges au donneur, tout en n'opérant qu'une seule phlébotomie. Et le processus complet s'effectue en moins de 30 minutes.\* De plus, le système PLASMAPHÉRÉSIS de Fenwal est davantage sauvegardé par des nombres de SEGMENTS assortis permettant une identification assurée de la cellule rouge avec le donneur. *Des renseignements additionnels sont disponibles chez votre agent Fenwal ou en écrivant directement.*

\* RÉFÉRENCES : Kliman, A., Lesses, M.F., Plasmapheresis as a Form of Blood Donation. Transfusion 4 (6) : 469-72, 1964

DF 392

**UN NOUVEAU FILM  
MÉDICAL DE FENWAL.**

**PLASMAPHÉRÉSIS, UNE NOUVELLE ÈRE pour LES BANQUES DE SANG**, un film de 20 minutes, son et couleurs, d'une importance capitale pour les médecins, les techniciens et les hôpitaux, est désormais disponible. Fixez-nous une date en écrivant à : Fenwal Laboratories, Cinémathèque, Morton Grove, Ill. 60053.

**Fenwal** Laboratoires

Lorsque les dérivés salicylés, aux doses supportées par le malade, ne soulagent pas suffisamment les symptômes de l'arthrite . . .

## Butazolidine ou Corticostéroïdes ?

La Butazolidine diffère nettement des corticostéroïdes pour bien des raisons :

- Presque invariablement, l'amélioration obtenue au début par la Butazolidine se maintient avec la continuation du traitement. Contrairement aux hormones (qui exigent souvent une augmentation progressive de la posologie), le traitement d'entretien à la Butazolidine peut souvent se faire avec des doses inférieures à celles du début.
- L'administration de Butazolidine n'entraîne pas de faciès lunaire, d'hirsutisme, de modifications du métabolisme ou du cycle menstruel, symptômes habituellement associés à la stéroïdothérapie.
- Un brusque arrêt du traitement à la Butazolidine ne provoque pas d'effets de sevrage.
- La Butazolidine n'atténue pas la résistance à l'infection.
- La Butazolidine n'a aucun effet sur le métabolisme des glucides, et par conséquent, n'entraîne pas de modifications des besoins d'insuline chez les diabétiques.

# Butazolidine® Geigy

### Posologie

*Dose d'attaque* : 300-600 mg (3-6 dragées) par jour, en doses fractionnées.

*Dose d'entretien* : le minimum requis pour maintenir l'amélioration ; ce minimum ne doit pas excéder 400 mg (4 dragées) par jour, en doses fractionnées.

*Phase d'essai* : une semaine.

### Effets secondaires

Les réactions graves sont rares. Il peut parfois se produire des troubles gastriques (réduits au minimum par la prise de Butazolidine avec du lait ou aux repas, ou de Butazolidine alka), ou une légère rétention de sodium et d'eau.

### Précautions

Il faut surveiller de très près tous les malades sous traitement, mais plus particulièrement les sujets âgés. Faire les numérations globulaires classiques avant, et régulièrement durant le traitement. Avertir le malade de consulter immédiatement son médecin dès l'apparition de fièvre, mal de gorge, lésions buccales, méléna ou adénopathie. La plus grande prudence s'impose dans les cas d'atteinte cardiaque, hépatique ou rénale, chez les hypertendus et chez ceux qui prennent des anticoagulants.

### Contre-indications

Antécédents d'allergie médicamenteuse, d'ulcère peptique, de diverticulite ou de dyscrasie sanguine. Oedème clinique, insuffisance cardiaque.

### Présentation

Butazolidine, marque de phénylbutazone : dragées rouges à 100 mg. Butazolidine alka, pour les malades sujets à l'hypersensibilité gastrique : capsules de couleurs orange et blanche, renfermant 100 mg de Butazolidine, 100 mg d'hydroxyde d'aluminium, 150 mg de trisilicate de magnésium et 1.25 mg de méthylbromure d'homatropine.

**Bibliographie complète sur la Butazolidine : 3,244 travaux jusqu'à ce jour.**

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



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

# sommaire

## suite

### ANALYSES

VOLUME MOLÉCULAIRE ET TAUX DE SYNTHÈSE PROTÉINIQUE DANS LES NEURONES DE LA CORNE ANTÉRIEURE . . . . .	1012
MALADIE D'ADDISON HÉRÉDITAIRE ET SYNDROME DE POLYADÉNOMES ENDOCRINIENS DANS UNE MÊME FAMILLE . . . . .	1012
EFFET DES HORMONES STÉROÏDIENNES, DE L'OVARIECTOMIE, D'UN TRAITEMENT PRÉALABLE AUX ŒSTROGÈNES, DU SEXE ET DE L'IMMATURITÉ SUR LA DISTRIBUTION DE L'ŒSTRADIOL TRITIÉ . . . . .	1012
USAGE DES CONTRACEPTIFS ORAUX AUX ÉTATS-UNIS EN 1965 . . . . .	1013
DESCENTE SPONTANÉE DU TESTICULE . . . . .	1013

**le produit**  
**dont personne n'a besoin...sauf**  
 les malades à la diète □ les convalescents □  
 les malades chroniques □ ceux qui souffrent de malabsorption □ ceux dont l'état amène une absorption vitaminée insuffisante ou des besoins vitaminés accrus

*Chaque dragée contient :*

levure de bière concentrée . . . . .	75 mg
mononitrate de thiamine . . . . .	5 mg
riboflavine . . . . .	3 mg
niacinamide . . . . .	12.5 mg
chlorhydrate de pyridoxine . . . . .	1 mg
vitamine B <sub>12</sub> . . . . .	1.5 mcg
acide ascorbique . . . . .	100 mg
vitamine D . . . . .	500 U.I.

**POSOLOGIE** — A titre prophylactique : une ou deux dragées par jour. A titre thérapeutique : une ou deux dragées trois fois par jour.

*Flacons de 30 et de 100 dragées.*

**DRAGÉE**  
**BEFORTE®**

**VITAMINES B PLUS C ET D**

pour prévenir ou corriger les carences nutritives ® Marqué déposée



LA QUALITÉ



DOUBLEMENT VÉRIFIÉE

POUR *la pureté*  
*la fraîcheur*  
*la richesse*

LAIT  
CRÈME  
YOGHOURT  
CRÈME GLACÉE

*Laval*

875, 4<sup>e</sup> AVENUE, QUÉBEC 3.

TÉLÉPHONE : 529-9021



Tube 85 grms

*Oroguinol*  
CRÈME VAGINALE

HYDROSOLUBLE — NON GRAISSEUSE — ph 5-6  
EFFICACE DANS LE TRAITEMENT DES INFEC-  
TIONS VAGINALES MIXTES

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

**lorsque  
le sommeil  
se fait attendre**

**Noludar® 300  
synonyme d'un sommeil  
sûr et reposant**



Composition : 300 mg de méthyprylone par capsule.  
Indications : Insomnie due à la nervosité, l'excitation, la peur, l'inquiétude, l'appréhension ou au surmenage.  
Tolérance : le 'Noludar' possède une marge de sécurité étendue et n'engendre pas de tolérance ou d'accoutumance. Même de très fortes doses administrées lors d'études sur la toxicité n'ont pas produit d'effets toxiques, de changements signifi-

©Marque déposée

catifs de l'hémogramme et d'atteinte rénale ou hépatique.

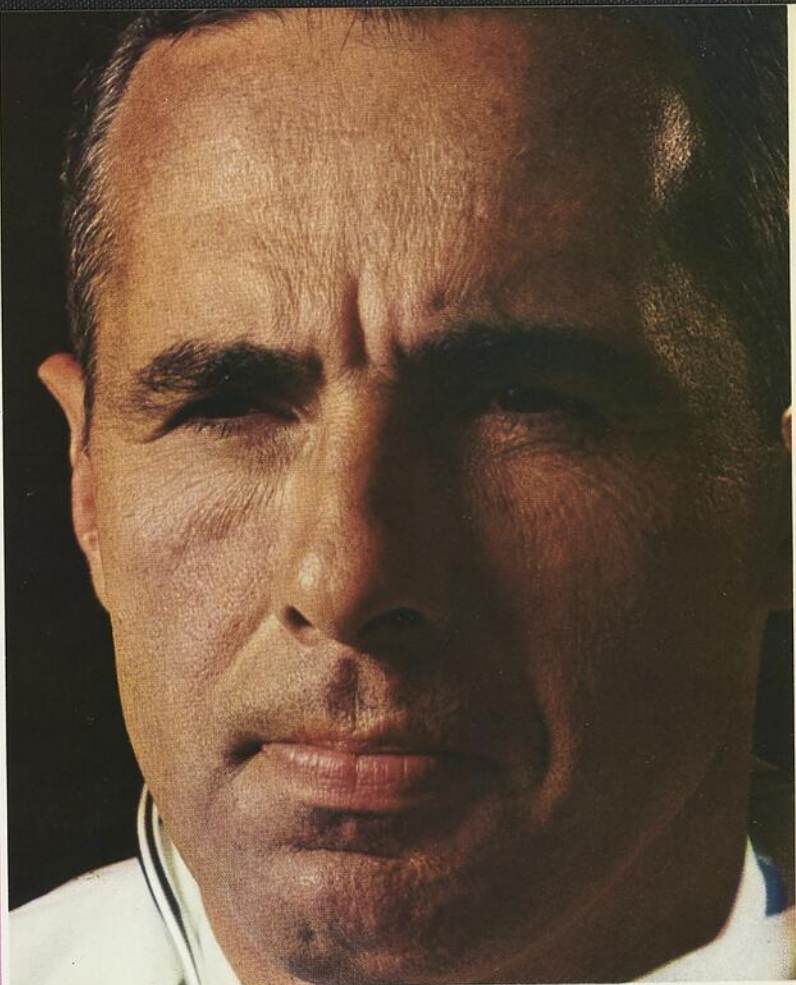
Précautions : les patients qui prennent du 'Noludar' ou tout autre hypnotique devraient s'abstenir de consommer des boissons alcoolisées.

Posologie : 1 capsule à l'heure du coucher.

Présentation : capsules, flacons de 100 et 500.

Hoffmann-La Roche Limitée, Montréal.

# place au doute sur la valeur de la pénicilline?



## ... dans des infections streptococciques?

"Ces études démontrent qu'il existe une nette augmentation de la fréquence de microbes générateurs de pénicillinase dans le pharynx de malades qui présentaient des streptocoques récidivants après le traitement."

Bernstein, S. H.: J. Lab. & Clin. Med., 63:14-22 (Janv 1964).

## ... quant à sa disponibilité?

"... la propriété élevée de liaison au sérum (in vitro), constatée principalement avec les nouveaux composés semi-synthétiques, résistants à la pénicillinase, absorbés par la bouche, se traduit par une inhibition prononcée de leur activité antibactérienne dans le sérum..."

Kunin, C. M.: Clin. Pharm. & Therap., 7:166-179 (Fév. 1966).

## ... quant à sa sécurité?

"C'est la pénicilline qui est le médicament qui provoque le plus de réactions allergiques... L'allergie à la pénicilline est en voie d'accroissement... La pénicilline est susceptible de déclencher à peu près n'importe quelle forme de réaction immunologique."

Grater, W. C.: Dallas Med. J., 51:467-475 (Oct. 1965).

## ... quant à l'efficacité?

"Des souches de *staphylocoques dorés*... sont déjà présentes en nombre suffisant pour justifier l'abandon du médicament dans toutes les infections staphylococciques générales graves. Certaines souches de streptocoques non hémolytiques et de *Streptococcus faecalis* sont également devenues très résistantes à cet antibiotique..."

Beckman, H.: Pharmacology, The Nature, Action and Use of Drugs. W. B. Saunders Co., Phila., 1961, p. 526.

## ... dans des infections à pathogènes "persistants"?

"L'induction de formes L à partir de souches de staphylocoques résistantes à la pénicilline G dans un milieu contenant de la pénicilline G et une forte concentration de NaCl a été signalée par plusieurs observateurs..."

Kagan, B. M., et al.: J. Bacteriol., 83:1162-1163, 1963.

"Cliniquement, on reste intrigué par la possibilité que ce soient des mutants de la phase L qui sont responsables des pathologies à 'persistants'..."

Kagan, B. M., et al.: Antimicrob. Agents & Chemo., 5:17-521, 1963.

**Lincocin en capsules:** Une capsule renferme le chlorhydrate monohydraté de lincomycine correspondant à 500 mg de lincomycine base. En flacons de 12 et de 100 capsules.

**Lincocin en solution stérile:** Un c.c. renferme le chlorhydrate de lincomycine correspondant à 300 mg de lincomycine base. En flacons-ampoules de 2 et de 10 cc.

**Lincocin en sirop:** La dose de 5 c.c. (cuillerée à thé) renferme l'équivalent de 250 mg de lincomycine base (à l'état de chlorhydrate monohydraté de lincomycine). En flacons de 30 c.c. (avec compte-gouttes calibré) et en flacons de 60 c.c.

**Posologie et mode d'administration:** Adultes  
Voie buccale\* - 1 capsule (500 mg) 3 à 4 fois par jour  
Voie I.M. - 600 mg (2 c.c.) toutes les 12 ou 24 heures  
Voie I.V. - 600 mg (2 c.c.) toutes les 8 ou 12 heures  
à donner en perfusion

**Lincocin en sirop\*:** Enfants (âgés de plus d'un mois)  
de 10 à 15 lbs. 1/4 cuillerée à thé toutes les 6 h.  
de 15 à 30 lbs. 1/2 cuillerée à thé toutes les 6 h.

de 30 à 45 lbs. 1 cuillerée à thé toutes les 8 h.  
de 45 à 60 lbs. 1 cuillerée à thé toutes les 6 h.  
de 60 à 90 lbs. 2 cuillerées à thé toutes les 8 h.  
de plus de 90 lbs. 2 cuillerées à thé toutes les 6 h.

\*Pour réaliser une absorption idéale après administration de la forme buccale, donner les doses une demi-heure au moins avant les repas ou deux heures au moins après les repas.

Toutes les posologies peuvent être augmentées dans les infections plus graves.

**Avertissements:** En général, bonne tolérance. La forme buccale a parfois donné lieu à des réactions secondaires gastro-intestinales, notamment à des selles molles ou de la diarrhée, de la nausée, du vomissement et des crampes abdominales. D'autres effets secondaires bénins ont été observés, rarement du reste. En de rares occasions, on a constaté des réactions secondaires comme de la neutropénie et de la leucopénie ou l'une des deux.

En attendant qu'on dispose d'une plus vaste expérience clinique, on déconseille d'employer la Lincocin chez le nouveau-né, comme prophylactique du rhumatisme articulaire aigu, ou chez des malades présentant des affections rénales, hépatiques, endocrines ou métaboliques pré-existantes. Bien qu'on n'ait aucune preuve que la Lincocin ait exercé des effets pernicieux sur la mère ou le fœtus, on se montrera prudent chez la femme enceinte. Documentation détaillée sur les précautions, effets secondaires etc. envoyée sur demande.

MARQUE DÉPOSÉE LINCOCIN CF 3529.1

# Lincocin

(chlorhydrate monohydraté de lincomycine)

élimine ces problèmes inhérents à la pénicilline

**Upjohn**

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO

# Remettez en mouvement vos malades souffrant d'entorses et de foulures

## Cordex amélioré

## Cordex Forte amélioré

Supprime d'habitude en 24 à 48 heures, la douleur musculaire, la raideur et le gonflement.

L'action additive de la méthylprednisolone et de l'acide acétylsalicylique apporte un soulagement réel, à une posologie plus faible que ne le permettraient un des deux composés utilisé isolément.

## Cordex amélioré

*pathologies bénignes ou de gravité moyenne*

Un comprimé renferme:

Medrol (méthylprednisolone) .....	0.5 mg
Acide acétylsalicylique .....	300 mg

*Présentation:* En flacons de 100 et de 1000 comprimés

## Cordex Forte amélioré

*pathologies de gravité moyenne ou graves*

Un comprimé renferme:

Medrol (méthylprednisolone) .....	1.5 mg
Acide acétylsalicylique .....	300 mg

*Présentation:* flacons de 100 et de 500 comprimés

*Posologie habituelle de l'adulte:* 1 comprimé ou deux, quatre fois par jour, de préférence après les repas et au coucher. Il est à conseiller de prendre une légère collation avant le comprimé à prendre au coucher.

*Avertissements:* On respectera les précautions et les contre-indications qui s'appliquent à la corticothérapie par voie générale. Une documentation détaillée sur les réactions secondaires, les précautions à prendre etc., est envoyée sur demande.

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA / DON MILLS, ONTARIO  
MARQUES DÉPOSÉES: CORDEX, MEDROL CF: 3837.1

**Upjohn**



## la société médicale des hôpitaux universitaires de laval

Secrétariat: Faculté de médecine, Université Laval, Québec.

### MEMBRES CORRESPONDANTS ÉTRANGERS

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

### BUREAU

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

### MEMBRES

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

## LAXATIF DOUX

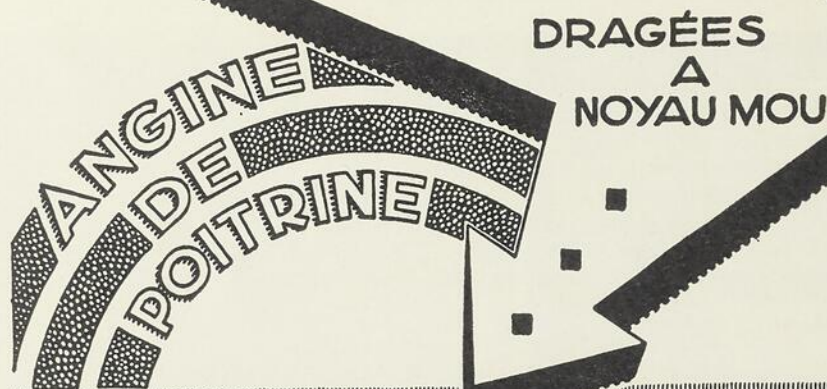
(sans accoutumance)



# TRINITRINE

## CAFÉINÉE

### DUBOIS



LITTÉRATURE - ÉCHANTILLONS  
**LABORATOIRES LALEUF**  
49 Avenue de la Motte Picquet - Paris

Agents : LABORATOIRES JEAN OLIVE . MONTRÉAL

# Bioduc



**JUMO-TUBES DE 2**  
**AMPOULES BUVABLES**  
**ASSURANT LA**  
**CONSERVATION**

**ANTIASTHÉNIQUE**  
**NEUROTONIQUE**  
**RECONSTITUANT**  
**BIOLOGIQUE**

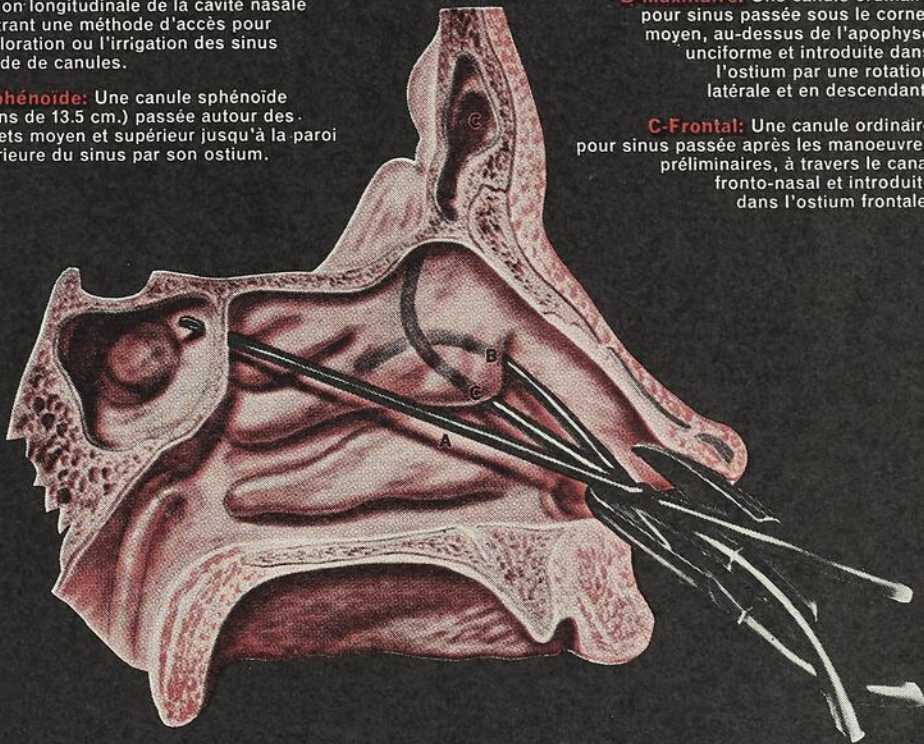
*Vitamines - Minéraux - Acides aminés -  
Fortes doses vitamine C et Phosphore*

Corporation Pharmaceutique Française. Ltée. Montréal.

### Un accès rhinologique aux sinus

Section longitudinale de la cavité nasale montrant une méthode d'accès pour l'exploration ou l'irrigation des sinus à l'aide de canules.

**A-Sphénoïde:** Une canule sphénoïde (moins de 13.5 cm.) passée autour des cornets moyen et supérieur jusqu'à la paroi antérieure du sinus par son ostium.



**B-Maxillaire:** Une canule ordinaire pour sinus passée sous le cornet moyen, au-dessus de l'apophyse unciforme et introduite dans l'ostium par une rotation latérale et en descendant.

**C-Frontal:** Une canule ordinaire pour sinus passée après les manoeuvres préliminaires, à travers le canal fronto-nasal et introduite dans l'ostium frontale.

## En cas de rhumes et de sinusite

# Néo-Synéphrine plus tôt

chlorhydrate

(Marque de chlorhydrate de phényléphrine)

## pare aux mesures d'urgence plus tard

Avant que ne surviennent les complications dans les cas de rhumes et de sinusite, l'administration de Neo-Synéphrine par vaporisateur nasal ou en solution diminue la turgescence nasale au contact—ce qui favorise l'aération et le drainage indispensables. Les cornets se contractent, les orifices des sinus se dégagent et le drainage se rétablit. Le soulagement est instantané et la possibilité de complications est ainsi diminuée.

Dans le traitement de la sinusite, la solution à ¼ pour cent est un vaso-constricteur de préférence, "... qui se rapproche le plus de la composition physiologique avec la plus faible tendance à produire un 'rebondissement'..."\* L'action douce de la Neo-Synéphrine est bien tolérée par les tissus délicats des voies respiratoires. Il ne se produit pratique-

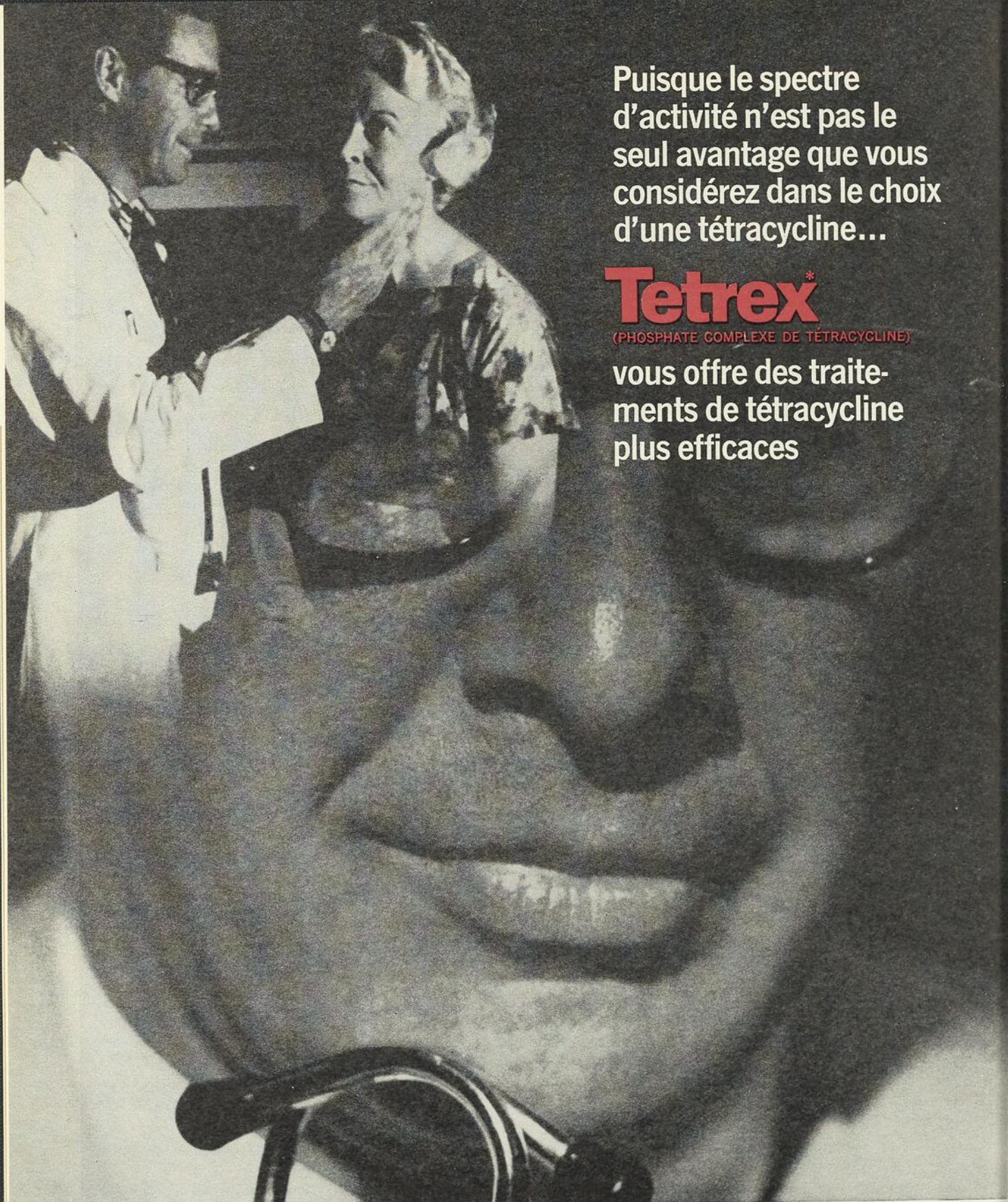
ment aucun effet à l'intérieur de l'organisme, la turgescence post-thérapeutique est minime et des applications répétées n'en amoindrissent pas l'efficacité. La Neo-Synéphrine a été estimée un modèle entre les vaso-constricteurs depuis 1935.

VAPORISATEURS: pour adultes, ¼% 15 ml,  
½% 20 ml;  
pour enfants, ¼% 20 ml.

SOLUTIONS: pour adultes, ¼% 1 oz fl.,  
½% 1 oz fl., 1% 1 oz fl.  
pour enfants, ¼% 15 ml.

Laboratoires **Winthrop**

marque déposée au Canada. MONTRÉAL AURORA VANCOUVER



Puisque le spectre  
d'activité n'est pas le  
seul avantage que vous  
considérez dans le choix  
d'une tétracycline...

**Tetrex\***

(PHOSPHATE COMPLEXE DE TÉTRACYCLINE)

vous offre des traite-  
ments de tétracycline  
plus efficaces

*Bibliographies:* 1. P.A. Bunn et G.A. Cronk: *Antibiotic Med. & Clin. Ther.* 5:379 (juin) 1958. 2. *New and Nonofficial Drugs*, Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1963, p. 173. 3. B.A. Shidlovsky, *et al.*: *Antibiot. Ann.* 1957-58:459, 1958. 4. C.E. Roberts, Jr., *et al.*: *A.M.A. Arch. Int. Med.* 107:204 (févr.) 1961. 5. G.A. Cronk, D.E. Naumann et K. Casson: *Antibiot. Ann.* 1957-58: 397, 1958. 6. Editorial: *Antibiotics & Chemother.* 11:427 (juillet) 1961. Documentation sur demande.

**BRISTOL**

BRISTOL LABORATORIES  
OF CANADA LIMITED \*MARQUE DÉPOSÉE

Absorption  
plus rapide  
que celle que  
l'on obtient  
avec la  
tétracycline  
HCl<sup>1</sup>

Absorption  
plus complète  
que celle que  
l'on obtient  
avec la  
tétracycline  
HCl<sup>2,3</sup>

Liaison  
protéinique  
moindre  
que celle  
de la  
déméthylchlor-  
tétracycline<sup>4</sup>

Tolérance  
supérieure à  
celle de  
l'oxy.<sup>5</sup> et  
de la  
déméthylchlor-  
tétracycline<sup>6</sup>

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

# RAUSENAL

*calme et détend*

*association synergique de :*

RAUWOLFIA SERPENTINA.....	100 mg.
ISONAL (Amobarbital).....	20 mg.
RUTINE.....	20 mg.

- Le **Rauwolfia Serpentina** abaisse la tension artérielle et s'avère d'un bon effet comme tranquillisant.
- L'**Isonal** combat l'agitation mentale et supprime l'anxiété.
- La **Rutine** rétablit l'élasticité vasculaire et augmente la résistance capillaire dans l'hypertension.

*Posologie : 3 à 5 dragées par jour.*

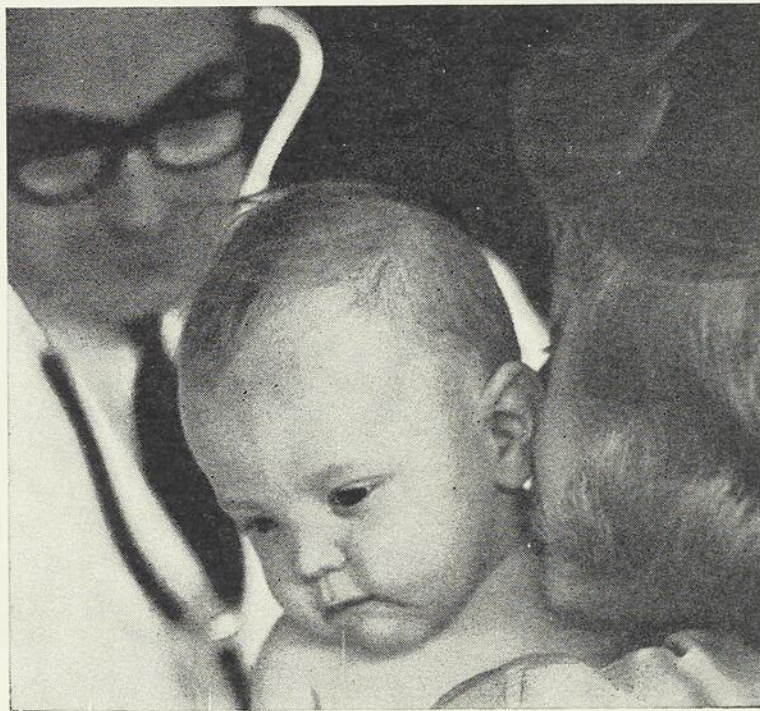
●  
**J. M. MARSAN & CIE LTÉE**  
MONTRÉAL CANADA

Membre de l'Association des Fabricants du Québec de produits pharmaceutiques.

Tolérance  
supérieure à  
celle de  
l'oxy<sup>3</sup> et  
de la  
éthéméthol  
tétracycline



## Le Diagnostic: BRONCHITE A prendre en Considération: PREMIÈRE ENFANCE



### Trois raisons de prescrire: **ERYTHROCINE\***

STÉARATE D'ERYTHROMYCINE  
ETHYL SUCCINATE D'ERYTHROMYCINE

**1** Le taux de guérisons cliniques des infections respiratoires supérieures est de l'ordre de 90 à 95%. L'an dernier, dans des études sur six groupes<sup>1</sup>, l'Erythrocline a été donnée à 1240 malades "non choisis". Tous sauf 52 ont répondu—soit un taux global de guérisons de 95.7%.

**2** Le risque de résistance bactérienne en clientèle est minime. Dans les études précitées, moins de 7% des souches de staphylos et de streptos se sont montrées résistantes à l'Erythrocline. Les taux de résistance des staphylos et des streptos à la tétracycline étaient respectivement de 20.4% et de 16.4%.

**3** Il n'y a pas de restrictions à l'emploi de l'Erythrocline—sauf les rares personnes reconnues sensibles à l'érythromycine. Il ne s'est pas produit de tachetage des dents et on n'a signalé aucune autre complication chez

les nouveau-nés et les jeunes enfants.

**INDICATIONS:** L'Erythrocline est indiquée dans toutes les infections érythromycino-sensibles, qui comprennent la majorité des infections bactériennes se rencontrant dans la pratique journalière. Elles sont dues essentiellement à des cocci Gram positifs. L'Erythrocline est cliniquement efficace aussi contre des infections causées par divers autres germes pathogènes.

**Contre-indication:** L'Erythrocline est contre-indiquée chez les personnes reconnues étant sensibles à l'érythromycine.

**Précautions et Effets Secondaires:** Les effets secondaires sont peu fréquents. S'il se manifeste une sensibilité, interrompre la médication. La pullulation de germes non sensibles est rare.

1. Alberti, R.I., et coll., sous presse, 1965.

Renseignements médicaux complets fournis sur demande.

\*Marque déposée



LABORATOIRES ABBOTT LIMITÉE HALIFAX • MONTRÉAL • TORONTO • WINNIPEG • VANCOUVER

## COMMUNICATIONS

### PRÉSENTATION DE DIX CAS DE KYSTES SPLÉNIQUES \*

Roger FORTIN,<sup>1</sup> M. D., et Robert GARNEAU, M. D., F. R. C. P. (C).

L'histoire des kystes de la rate commence avec Andral en 1829 (1) [cité par Fowler (10)]. Il s'agissait de la découverte, à l'autopsie, d'un kyste dermoïde splénique. Depuis cette époque, d'excellentes revues de la question ont été présentées, notamment par Fowler aux Etats-Unis, en 1913 (9) et en 1953 (10), et par Kaplan en France, en 1964 (18). La rate est l'organe abdominal où la fréquence des kystes est la plus basse. Dans ce travail, nous présentons dix nouveaux cas.

#### OBSERVATIONS

##### *Observation n° 1 (M., 55 ans) :*

À l'examen nécropsique, on note la présence d'un kyste de 3 cm de diamètre, uniloculaire, arrondi et profondément situé dans le parenchyme. À l'histologie, la paroi est constituée d'une coque scléreuse sans revêtement propre. Dans la lumière, il y a quelques cellules géantes accolées à la paroi, des débris nécrotiques, des

globules rouges et une sérosité albumineuse. Diagnostic : hématome enkysté (figure 1).

##### *Observation n° 2 (F., 45 ans) :*

Un kyste splénique de 0,5 cm de diamètre, sous-capsulaire et multiloculaire, est trouvé à l'autopsie. L'assise conjonctive et les cloisons internes sont tapissées de cellules aplaties. La

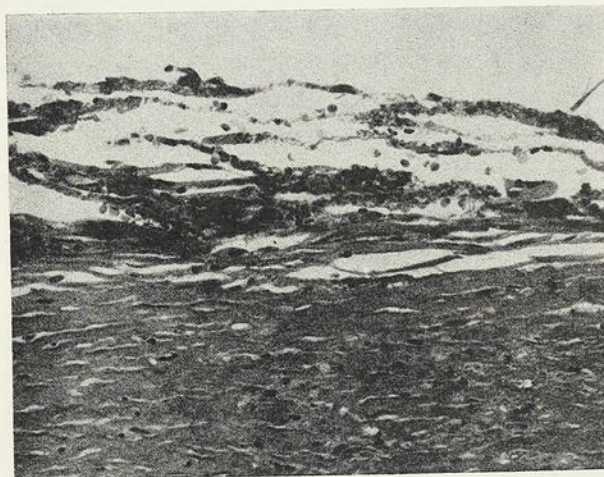


Figure 1. — Observation n° 1. — En bas, une partie de la paroi sclérosée du kyste. Celle-ci est dépourvue de revêtement épithélial. A la place, on note des globules rouges, des dépôts granuleux et des failles (cristaux de cholestérol) entourées parfois d'histiocytes pluri-nucléés. Hémalun - éosine - safran  $\times 300$ .

\* Travail présenté à la réunion du Département de pathologie de la Faculté de médecine le 16 février et à la réunion de la Société des Hôpitaux universitaires de Laval le 24 mars 1966.

<sup>1</sup> Résident au laboratoire d'anatomie pathologique de l'Hôpital du Saint-Sacrement.

lumière contient des macrophages spumeux et de rares lymphocytes baignant dans une sérosité albumineuse. Ce kyste est possiblement lymphangiectasique.

*Observation n° 3 (F., 1 jour) :*

Un kyste splénique de 3 mm, uniloculaire, arrondi, profond, est décrit à l'autopsie. L'examen microscopique révèle la présence d'un revêtement de cellules cubiques unistratifiées. Le diagnostic porté fut celui de kyste mésothélial.

*Observation n° 4 (M., 5 mois) :*

Le prosecteur note à l'examen de la rate un kyste uniloculaire profond, de 4 mm de diamètre. La structure histologique est constituée d'une couche de cellules cubiques et d'une mince assise conjonctive. Diagnostic : kyste splénique d'origine mésothéliale.

*Observation n° 5 (M., 44 ans) :*

Hospitalisé pour asthénie et porteur d'une masse splénique radio-opaque, le patient est traité par la chirurgie (splénectomie). Le spécimen opératoire comprend une rate de  $15 \times 8 \times 4$  cm, pesant 300 g, de coloration normale et déformée à son pôle supérieur par un kyste de 4,5 cm, à paroi scléreuse et calcifiée. Le contenu, fluide et citrin, est caractérisé par la présence de nombreuses paillettes réfringentes. Au microscope, la paroi, d'aspect monomorphe, est épaissie, scléreuse, très calcifiée et dépourvue de revêtement propre. Diagnostic : hématome enkysté.

*Observation n° 6 (F., 27 ans) :*

La patiente subit une splénectomie après consultation pour une masse à l'hypocondre gauche. La rate est tuméfiée par un kyste de 16 cm de diamètre, rempli d'un liquide citrin foncé. La paroi est scléreuse, épaisse et parsemée de dépôts de cholestérol entourés de cellules géantes. Il y a un revêtement propre, très parcellaire, constitué d'éléments pavimenteux spino-cellulaires, disposés en cinq ou six couches. Il n'y a pas de différenciation épidermoïde. Diagnostic : kyste mésothélial avec métaplasie malpighienne.

*Observation n° 7 (F., 24 ans) :*

La patiente consulte pour une volumineuse masse développée en quelques mois à l'hypocondre gauche, à la suite d'un traumatisme. Elle subit une splénectomie. La rate mesure  $26 \times 16,5 \times 12$  cm (2 100 g). Elle est creusée d'une cavité kystique à contenu séro-hémorragique abondant. La paroi du kyste est épaisse, rougeâtre, et sillonnée de tractus fibreux sur sa face interne. Il persiste un peu de parenchyme splénique. Le kyste est revêtu de foyers épithéliaux, variant du type mésothélial au type spino-cellulaire avec des aspects transitionnels, organisés en couches uniques ou multiples sans montrer d'évolution cornée. L'assise conjonctive est fibreuse, épaisse, semée d'hémosidérophages et de cellules inflammatoires chroniques. Plus en profondeur, ce tissu devient dense, scléreux et contient de nombreux cristaux de cholestérol entourés de cellules géantes. Dans la lumière du kyste, il persiste des amas fibrino-hémorragiques. Le parenchyme splénique contient également quelques foyers scléreux avec des dépôts de cholestérol cristallisé et des cellules géantes multinucléées. La capsule splénique est épaissie. Diagnostic : kyste mésothélial avec métaplasie malpighienne.

*Observation n° 8 (F., 27 ans) :*

La patiente subit une splénectomie après un diagnostic clinique de kyste splénique calcifié. La pièce chirurgicale est constituée par une rate de  $3 \times 6 \times 12,5$  cm, pesant 300 g, déformée par un kyste de  $6,5 \times 9$  cm, dont la surface est en partie rougeâtre et en partie jaunâtre (sclérose capsulaire). Le contenu est un liquide citrin limpide. La surface interne du kyste, en général lisse et blanc nacré, montre également quelques végétations mollasses, d'aspect nécrotique (figure 2). La paroi du kyste est constituée par une épaisse couche de tissu conjonctif dense, scléro-hyalin, parfois calcifié. Il n'y a pas de revêtement propre. La cavité kystique contient des débris nécrotiques, de la fibrine, des cristaux de cholestérol et des macrophages pigmentés. Le parenchyme splénique montre des corpuscules de

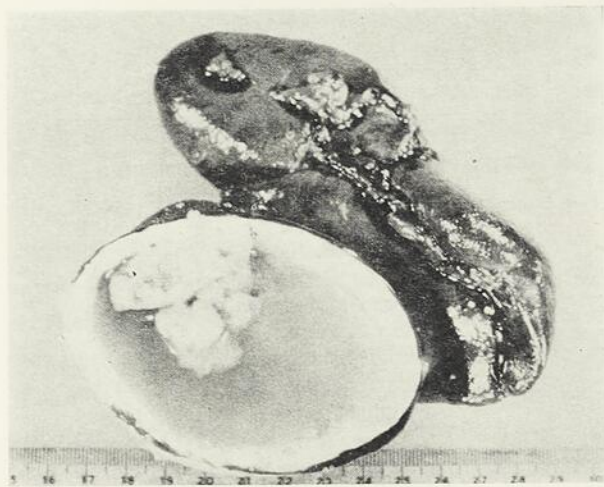


Figure 2. — Observation n° 8. — Kyste splénique uniloculaire.

Malpighi hyperplasiques, en cocarde. Diagnostic : hématome enkysté à paroi sclérosée et calcifiée.

*Observation n° 9 (F., 26 ans) :*

Une splénectomie est effectuée après un diagnostic clinique et radiologique de kyste de la rate. L'envoi chirurgical est constitué par une rate de 1 500 g, mesurant 11×14×20,5 cm. La surface externe est couverte de larges placards blanchâtres irréguliers. A la coupe, il y a un kyste uniloculaire, de 13 cm, à contenu liquide, jaune trouble, bordé d'un mince liséré de parenchyme splénique. La surface interne est parcourue de tractus fibreux (figure 3). La paroi du kyste décrit plus haut est revêtue en majeure partie par une ou plusieurs assises cellulaires qui



Figure 3. — Observation n° 9. — Kyste splénique uniloculaire dont la paroi présente du côté interne de nombreuses travées blanchâtres.

reposent sur une couche discontinue de tissu conjonctif dense, partiellement sclérosé. Il y a un revêtement propre, parcellaire, constitué de cellules pavimenteuses unistratifiées ou pluristratifiées, parfois reliées par des ponts intercellulaires. Ces cellules ont un cytoplasme abondant et légèrement acidophile. Il n'y a pas de différenciation épidermoïde. Cependant, ici et là, les cellules prennent un aspect macrophagique et leur cytoplasme est rempli de vacuoles irrégulières, contenant une substance PAS positive mais négative au mucicarmin. Dans le tissu splénique immédiatement voisin du kyste, on retrouve également des macrophages du même type. Le tissu splénique situé en dehors du kyste est comprimé. Les corpuscules de Malpighi sont gros et leur centre contient des dépôts granuleux, acidophiles et hyalins. Les sinus sont plutôt petits et exsangues. Les parois des sinus sont épaissies. Diagnostic : kyste mésothélial avec métaplasie malpighienne.

*Observation n° 10 (M., 37 ans) :*

Au cours d'une gastrectomie pour ulcus peptique, le chirurgien découvre une rate augmentée de volume et kystique. Il pratique une splénectomie. La rate contient un kyste de 15 cm à paroi nacrée, rempli d'une substance jaune brun, granuleuse, sucre à la crème. Le kyste présente une paroi scléreuse, épaissie, avec des zones calcifiées, dépourvue de revêtement épithélial. Le contenu est une bouillie nécrotique très riche en cristaux de cholestérol. Diagnostic : hématome enkysté.

DISCUSSION

Il nous a paru intéressant de publier cette série de kystes spléniques pour deux raisons principales. La première concerne la fréquence de cette entité pathologique. Les kystes spléniques, si l'on omet le kyste parasitaire comme nous en avons l'intention, sont d'habitude considérés comme très peu fréquents. Cependant, à la suite d'un rapide inventaire du matériel du département d'anatomie pathologique de l'université Laval et de quelques-uns de ses hôpitaux affiliés,

nous avons eu l'occasion d'étudier dix de ces cas, et depuis ce temps, nous avons pris connaissance de deux autres. Nous estimons donc que ces kystes sont un peu plus fréquents qu'on ne le croit généralement, d'accord en cela avec les conclusions de Qureshie, Hafner et Dorchak (22), qui ont publié récemment l'étude d'une série de quatorze cas.

Un deuxième point a attiré notre attention. A la suite d'une revue de la littérature des dix dernières années, nous avons remarqué que si la silhouette clinique (16), radiologique (21 et 24) et morphologique (23) de ces kystes est assez bien dessinée, par contre, leur histogenèse et par suite leur classification sont plus floues et moins bien déterminées (7, 15, 19, 20 et 27).

#### Classification :

A la lumière des cas présentés dans la littérature médicale et de nos observations personnelles, nous proposons la classification suivante (tableau I). La division générale de ces kystes en primitifs et secondaires, suivant qu'ils ont ou non un revêtement propre, est satisfaisante. La nature du revêtement précise la variété de kystes primitifs. Les kystes épidermoïdes ont un revêtement constitué d'une couche malpighienne qui se kératinise vers la lumière en produisant une couche granuleuse, une couche cornée et des squames. Les kystes dermoïdes, en plus de ces caractéristiques, sont pourvus d'appareils pilo-sébacés. Le revêtement mésothélial avec ou sans métaplasie malpighienne constitue un troisième type de kystes primitifs. Nous en préciserons les traits en étudiant leur histogenèse. Il existe également des kystes spléniques à revêtement endothélial d'origine vasculaire et qui constituent des hémangiomes ou lymphangiomes caverneux ou des lymphangiectasies, tout comme il s'en trouve ailleurs dans l'organisme.

La nomenclature des kystes secondaires est tirée de leur étiologie. Ils ne présentent pas de difficultés particulières et nous ne les mentionnons que pour fin de classification. Les premiers, les plus fréquents de tous les kystes spléniques, sont d'origine traumatique et ne sont rien d'autre

### TABLEAU I

#### Classification des kystes de la rate

##### I. KYSTES PRIMITIFS :

Kyste épidermoïde ;  
Kyste dermoïde ;  
Kyste mésothélial :  
simple,  
avec métaplasie malpighienne ;  
Kyste vasculaire :  
hémangiome caverneux,  
lymphangiome (8),  
lymphangiectasie.

##### II. KYSTES SECONDAIRES :

Kyste traumatique ;  
Kyste dégénératif ;  
Kyste inflammatoire (13).

##### III. KYSTES PARASITAIRES.

que des hématomes enkystés (17 et 37). Ils peuvent survenir à la suite d'un traumatisme sur une rate saine, ou même spontanément sur une rate pathologique. Il existe un deuxième type, les kystes dégénératifs qui sont en fait le résultat d'une liquéfaction d'un infarctus. Un dernier type, enfin, trouve son origine dans un processus inflammatoire tel que la tuberculose.

#### Histogenèse :

Nous ne parlerons pas des kystes spléniques secondaires, si ce n'est pour mentionner que les kystes traumatiques comme les épidermoïdes (14), ont souvent une paroi calcifiée (4). Les kystes à revêtement endothélial ne causent pas non plus de problèmes trop ardues parce que la rate possède des éléments vasculaires qui peuvent logiquement être à l'origine de ces formations. Il en va tout autrement des kystes épidermoïdes, dermoïdes ou mésothéliaux. Aucun élément de la rate ne peut, semble-t-il, donner naissance à de tels kystes (5, 6 et 26). Il faut donc au départ, admettre, pour expliquer la présence de ces kystes dans la rate, l'inclusion d'un matériel d'origine extrasplénique. La présence dans la rate de kystes épidermoïdes ou dermoïdes, a été expliquée par différentes variétés d'inclusions. On a parlé d'inclusion pancréatique (12). Les canaux d'un tel chorista

pourraient être le point de départ d'un kyste. Cette hypothèse tient peu car la rate n'est à peu près jamais le siège d'ectopie pancréatique. Certains auteurs ont parlé d'inclusion wolffienne. Nous ne croyons pas qu'il faille retenir cette hypothèse, l'embryogenèse et la morphologie ne la justifient pas.

La théorie générale de Cohnheim a également été appliquée à l'histogenèse de ces kystes. Des germes totipotentiels échappant aux tropismes organisateurs de l'embryon seraient inclus dans le blastème splénique. Cette hypothèse, aussi difficile à réfuter qu'à démontrer, justifie la présence de kystes dermoïdes aussi bien dans la rate qu'ailleurs dans l'organisme. Mais comme les kystes dermoïdes spléniques sont rarissimes et que nous n'avons pu consulter les documents les concernant, nous n'avons pas l'intention d'en discuter plus longuement. Il est également possible que les cellules de Cohnheim soient à l'origine des kystes épidermoïdes spléniques authentiques.

Il y a également la théorie de Pohl [cité par Fowler (10)], d'après laquelle les kystes épidermoïdes spléniques seraient le résultat d'une inclusion péritonéale intrasplénique suivie de métaplasie épidermoïde. C'est assez difficile à admettre, car il y a loin de la structure du mésothélium péritonéal à la structure de l'épiderme.

Une dernière possibilité théorique bien précise est celle d'une inclusion d'épiderme au cours d'une ponction splénique percutanée, avec développement ultérieur d'un kyste épidermoïde.

La nature précise de l'épithélium de revêtement des kystes épidermoïdes spléniques rapportés dans la littérature et de celui rencontré dans trois de nos observations (6, 7 et 9) nous empêche de marquer une préférence pour l'une ou l'autre de ces théories et nous oriente plutôt vers deux autres hypothèses.

D'abord, nous n'acceptons pas le terme d'épidermoïde lorsqu'il s'agit d'un revêtement malpighien du type des muqueuses. Pour nous, le terme épidermoïde signifie une structure ressemblant à l'épiderme, donc formée de cellules à épines avec en surface une couche granuleuse et une couche de kératine. Or, les kystes épidermoïdes

de la rate décrits dans les communications que nous avons pu consulter et dans ces trois observations ont un revêtement épithélial malpighien constamment dépourvu de couches granuleuses et kératinisées et qui est semblable à celui des muqueuses de la bouche, de l'œsophage, du vagin, etc.

Par conséquent, sans nier l'existence des kystes spléniques vraiment épidermoïdes comme ils existent ailleurs dans l'organisme, nous n'avons pas trouvé dans la littérature médicale consultée des kystes répondant aux critères histologiques énumérés plus haut.

Deux hypothèses peuvent expliquer ces kystes dont le revêtement est du type des muqueuses malpighiennes : c'est l'inclusion dans la rate de fragments de muqueuse malpighienne ou encore l'inclusion d'un matériel susceptible de subir une métaplasie malpighienne.

Le blastème splénique, par sa situation et ses particularités embryogénétiques, nous fournit l'occasion d'étudier ces deux genres d'hypothèse. La rate provient en entier du feuillet mésodermique de l'embryon. Une poussée proliférative des cellules mésoblastiques du mésogastre dorsal sous l'emplacement futur de la cloison diaphragmatique aboutit à la formation de plusieurs bourgeons qui bombent dans le coelome interne en soulevant le mésothélium. La fusion de ces bourgeons donne la rate (2 et 3).

Le blastème splénique se développe donc près de la face inférieure du diaphragme, et avant que la fosse pleuro-péritonéale ne soit cloisonnée. Le développement se fait à proximité du tiers inférieur de l'intestin primitif antérieur qui deviendra la portion la plus basse de l'œsophage. On sait qu'il se produit dans le thorax, des inclusions de matériel œsophagien (au cœur par exemple). Il n'y a apparemment pas d'objection théorique à la reproduction du même phénomène dans le blastème splénique. Une telle inclusion dans la rate de l'embryon, si elle se produit, a d'emblée la propriété de se transformer en kyste à revêtement malpighien. Ce mécanisme est fort plausible, même s'il se trouve à notre idée deux objections. Les ectopies sous-diaphragmatiques de

muqueuse œsophagienne sont peu fréquentes. De plus, l'épithélium de l'intestin primitif antérieur est cylindrique avant de devenir malpighien. Ces cellules déplacées au début de l'organogenèse devraient à l'occasion se manifester avec leur morphologie primitive. Nous n'avons pas retrouvé d'exemple semblable dans les kystes malpighiens de la rate.

Une deuxième hypothèse, partiellement dérivée de la théorie de Pohle, nous a également intéressés. Elle aussi prend racine dans l'embryogenèse de la rate. Nous savons déjà que les bourgeons du blastème splénique se fusionnent en déplis-

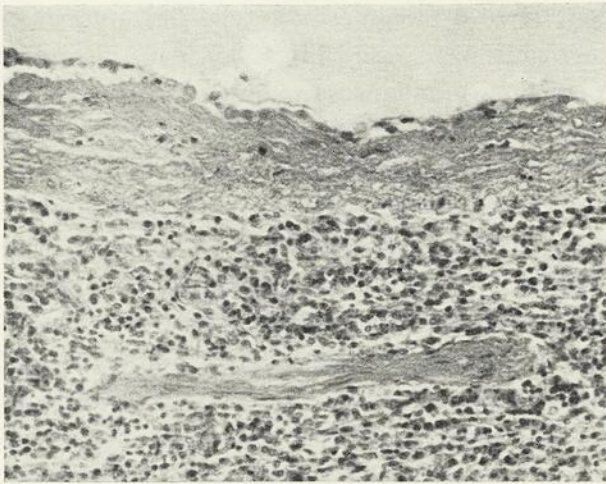


Figure 4. — Observation n° 4. — En bas, parenchyme splénique et en haut, lumière du kyste. Entre ces deux éléments, il y a la paroi du kyste formée d'une assise conjonctive peu cellulaire qui est revêtue par une couche de cellules cubiques. Hémalum - éosine - safran  $\times 300$ .

sant et en repoussant vers l'avant, le mésothélium cœlomique. C'est à ce moment précis qu'il peut se produire une inclusion dans la rate d'éléments mésothéliaux. Un phénomène analogue peut d'ailleurs se produire à la suite d'un traumatisme ou d'un remaniement périssplénique post-inflammatoire.

Ces cellules incarcérées dans le parenchyme splénique peuvent se comporter de différentes façons. Elles peuvent disparaître ou rester latentes. Plus agressives, elles seront à l'origine d'un kyste. Ce kyste peut demeurer petit, uniloculaire, revêtu de cellules cubiques ou endothéliiformes, qui bordent une lumière dépourvue

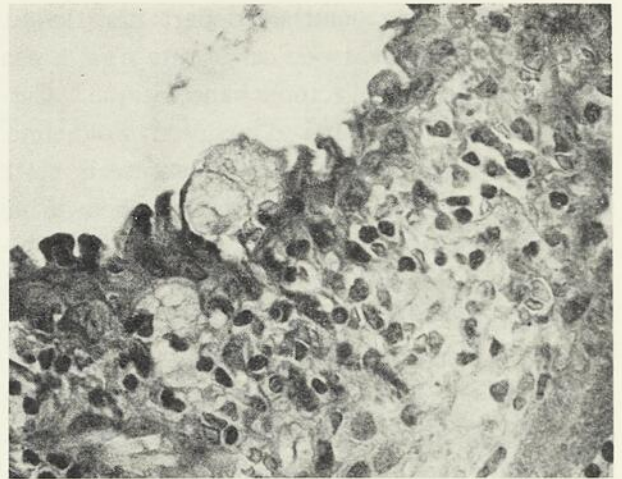


Figure 5. — Observation n° 9. — A gauche, en haut, la lumière du kyste. Elle est bordée par des cellules cubiques ou pavimenteuses. Dans le revêtement apparaît ici une grosse cellule à cytoplasme vacuolaire. Un peu plus bas, on trouve une cellule de même type située partiellement dans le parenchyme splénique. Hémalum - éosine - safran  $\times 900$ .

d'éléments figurés (obs. 3 et 4). C'est le kyste mésothélial typique (figure 4).

Par contre, ce kyste peut devenir plus volumineux et son revêtement se transformer en prenant des aspects variables. Certaines cellules conservent leur morphologie primitive; d'autres se superposent en couches multiples et certaines poussent la métaplasie jusqu'à se pourvoir de ponts intercellulaires (figures 5 et 6). C'est le kyste mésothélial avec métaplasie malpighienne.



Figure 6. — Observation n° 7. — A gauche, paroi conjonctive du kyste de la rate. A droite, revêtement épithélial du type des muqueuses malpighiennes (nombreux ponts intercellulaires). Hémalum - éosine - safran  $\times 900$ .

Ce kyste ne se kératinise pas et ne devient pas épidermoïde. La grande majorité des kystes de la rate classifiés comme épidermoïdes sont à notre avis de cette espèce.

On sait en effet la grande plasticité des cellules mésothéliales. Nous avons eu nous-mêmes l'occasion d'observer une métaplasie malpighienne de la séreuse tubaire. Par ailleurs, Gagné (11), dans son étude des kystes libres de l'abdomen, a démontré l'origine mésothéliale de ces formations à revêtement malpighien. Enfin, une de nos observations (7), est celle d'un kyste à revêtement malpighien développé à la suite d'un traumatisme. Ce cas suggère l'explication logique de l'inclusion traumatique dans la rate, d'un fragment de péritoine avec transformation kystique et métaplasie malpighienne de cette inclusion.

#### RÉSUMÉ

La présentation de dix nouveaux cas de kystes de la rate nous a permis d'étudier la classification des différentes formes de cette entité pathologique et de certains aspects de leur histogenèse. Ce travail nous a amenés à conclure que la majorité des kystes épidermoïdes spléniques rapportés dans la littérature, de même que nos trois observations personnelles, sont en réalité des kystes mésothéliaux dont le revêtement a subi une métaplasie malpighienne.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRAL, G., Précis d'anatomie pathologique, p. 432, Masson & Cie, Paris, 1829.
2. AREY, L. B., Developmental anatomy, p. 360, W. B. Saunders Co., 1946.
3. AREY, L. B., Developmental anatomy, pp. 372-374, W. B. Saunders Co., 1965.
4. ASBUTY, G. F., Calcified pseudocyst of the spleen, *Arch. Surg.*, **76** : 148-150, 1958.
5. ATKINSON, K., PITTS, H. H., et JOHNSTON, G. C., A case of epidermoid cyst of the spleen, *Canad. J. Surg.*, **5** : 82, 1962.
6. BROWNE, M. K., Epidermoid cyst of the spleen, *Brit. J. Surg.*, **50** : 838-841, 1963.
7. BUFFIN, R. P., et COMBEMALE, B., A propos de deux observations nouvelles de kystes bénins non parasitaires de la rate, *Arch. Mal. Appar. Dig.*, **51** : 1599-1604, 1962.
8. CAUBET, TRAN-QUANG-DE et HAUYEN-PHUOL-DAI, Volumineux lymphangiome kystique de la rate, *Presse méd.*, **68** : 1710, 1960.
9. FOWLER, R. H., Cysts of spleen, *Ann. Surg.*, **57** : 658-690, 1913.
10. FOWLER, R. H., Nonparasitic benign cystic tumors, *Int. Abstr. Surg.*, **96** : 209-227, 1953.
11. GAGNÉ, F., Formations kystiques libres dans la cavité péritonéale, *Laval méd.*, **24** : 184-191, 1957.
12. GANDHI, R. K., et BRAIN, A. D., A large unilocular cyst of the spleen in a child, *Brit. J. Surg.*, **49** : 601-603, 1962.
13. GIPSON, B. F., CHANCEY, R. L., et CZERNOBILSKY, B., Hemorrhagic cyst of the spleen associated with infection mononucleosis, *Ann. Surg.*, **144** : 282-286, 1956.
14. GREENE, W. W., et FOROUGHI, E., Calcified epidermoid cyst of the spleen, *Amer. Surg.*, **29** : 613-616, 1963.
15. HARSHMAN, J. A., et EVANS, P. V., Cystic lymphangiectasis of the spleen, *Arch. Path.*, **71** : 344-348, 1961.
16. HOFFMAN, E., Nonparasitic splenic cysts, *Amer. J. Surg.*, **93** : 765, 1957.
17. JEANS, V. E., et JOPLIN, M., Traumatic cyst of the spleen, *Arch. Surg.*, **75** : 1049-1050, 1957.
18. KAPLAN, M., STRAUS, P., HOYENS, F., DUGAS, P., et JARLIER, H., A propos d'un cas de kyste non parasitaire de la rate chez un garçon de 12 ans, *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, **114** : 1367-1374, 1963.
19. KAPLAN, M., et HOYENS, F., Les kystes non parasitaires de la rate chez l'enfant, *Arch. franc. pédiat.*, **21** : 153-164, 1964.
20. McCLURE, R. D., et ALTEMEIER, W. A., Cyst of the spleen, *Ann. Surg.*, **116** : 98-102, 1942.
21. PARKER-ALLEN, R., et CONDON, V. R., Epidermoid cysts of the spleen in children, *Amer. J. Roentgen.*, **86** : 534-539, 1961.
22. QURESHI, M. A., HAFNER, C. D., et DORCHAK, J. R., Nonparasitic cysts of the spleen, report of 14 cases, *Arch. Surg.*, **89** : 570-574, 1964.
23. REZEK, et WILLARD, Autopsy pathology, pp. 570-571, Thomas, 1963.
24. SCHECHTER, D. C., OWENS, J. C., et PALMIERI, N. J., Hemorrhagic cyst of the spleen, report of two cases, *Amer. J. Surg.*, **104** : 777-734, 1962.
25. SCHWARTZ, A. D., Traumatic cyst of the spleen, *Amer. J. Surg.*, **89** : 1034-1085, 1955.
26. SIEGEL, S. A., DUANY, E., et FLAD, C. R., Benign nonparasitic cyst of the spleen, *Amer. J. Surg.*, **91** : 1016-1018, 1956.
27. THEILER, G. J., Epidermoid cyst of the spleen presenting as a pelvic mass, *Arch. Surg.*, **81** : 591-592, 1960.

## CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES \*

P.-A. LAMBERT,

médecin des Hôpitaux psychiatriques,  
Hôpital de Bassens, Chambéry, Savoie, France, et

L. REVOL,

professeur de la Faculté de médecine  
et de pharmacie de Lyon,  
Hôpital du Vinatier, Lyon, Rhône, France.

Le nombre des neuroleptiques ne fait que se multiplier. On en compte près d'une trentaine utilisés en clinique de par le monde. La plupart sont des dérivés de la phénothiazine, dont le chef de groupe est la chlorpromazine (Largactil). D'autres appartiennent à la famille du thioxanthène, tel que le chlorprothixène (Taractan), ou à la famille des butyrophénones, tel que l'halopéridol, le benpéridol (Frénactyl), le tripéridol. Quant à la réserpine, elle est à peu près la seule représentative de son groupe (14, 26 et 39).

Il ne saurait être question ici de donner une place respective à l'ensemble des neuroleptiques, mais seulement de situer les uns par rapport aux autres ceux qui sont le plus employés.

La classification que nous proposons est élaborée principalement à partir de données psychopharmacologiques et cliniques, accessoirement elle envisage les caractéristiques chimiques.

### *Définition du terme de neuroleptique :*

Le terme de neuroleptique a été créé par Delay (14) en 1956. Deniker retient « pour définir le groupe des neuroleptiques les propriétés suivantes :

« a) Action psycho-sédative à type d'indifférence sans effet narcotique à fortes doses ;

« b) Action inhibitrice à l'égard de l'agitation, de l'excitation et de l'agressivité ;

\* Travail réalisé dans le cadre et grâce aux travaux du Comité lyonnais de recherches thérapeutiques en psychiatrie 95, boulevard Pinel, Lyon (Rhône), France.

« c) Action réductrice des troubles psychotiques, particulièrement des troubles thymiques et de la conscience vigile ;

« d) Importance des manifestations neuro-végétatives d'accompagnement et de symptômes extrapyramidaux ;

« e) Mécanisme d'action mettant en jeu essentiellement les centres hypothalamo-réticulaires. »

Depuis la rédaction de ce travail en 1957 (13), il est devenu évident que le terme de neuroleptiques s'applique plus particulièrement à des produits doués d'une action suspensive sur les troubles mentaux d'allure ou de parenté schizophrénique, telle que la dissociation, la discordance, les délires, les phénomènes hallucinatoires, etc. D'une façon plus large, on peut presque admettre que les neuroleptiques ont une action réductrice sur presque tous les troubles mentaux de nature psychotique, sauf sur les syndromes mélancoliques. Ceci permet d'étendre l'effet thérapeutique des neuroleptiques aux états confusionnels, aux états maniaques et, d'une façon moins nette, aux syndromes paranoïaques (délires d'interprétation sans hallucinations).

### HISTORIQUE

Nous avons publié un premier essai de classification des neuroleptiques en 1959 (25), puis en 1960 avec Revol (23). Cette classification a été élaborée à partir d'un travail d'équipe.

En effet, depuis 1955, date de sa constitution, le Comité lyonnais de recherches thérapeutiques en psychiatrie a étudié en clinique une cinquantaine de substances dont les caractéristiques pharmacologiques laissent penser qu'il pouvait s'agir de neuroleptiques. Seuls les plus intéressants ou les plus actifs parmi ces produits ont été retenus pour une application clinique courante. C'est donc à partir d'essais nombreux, atteignant plusieurs milliers, qu'il est apparu que l'on pouvait considérer à l'intérieur du groupe des neuroleptiques deux catégories différentes s'opposant par certains caractères.

L'un des premiers produits qui a été utilisé après l'introduction de la chlorpromazine (Largactil), la prochlorpérazine (Stémétal) [Broussole (5), 1956], manifeste en clinique des propriétés différentes de celles présentées par la chlorpromazine. Les crises paroxystiques à type de contractures des muscles axiaux, surtout buccopharyngés, les troubles excito-moteurs tardifs (akathisie, déambulation, mâchonnements), toutes manifestations d'un syndrome strié sont plus fréquentes qu'avec la chlorpromazine. Simultanément l'action du produit dans les formes graves, moins accessibles à la thérapeutique, de schizophrénies est meilleure. Dans les états maniaques, l'amélioration est de meilleure qualité et intervient plus rapidement quoique le produit ait dans l'ensemble des propriétés sédatives (sommolence) moins marquées (6).

Avec la lévomépromazine (Nozinan), étudiée en 1956 et en 1957 (22), nous devons constater des propriétés cliniques manifestement inverses sur un grand nombre de symptômes. Non seulement il n'apparaît que très exceptionnellement des crises de contractures, mais on note souvent de l'hypotonie avec affaiblissement de la réflexivité ostéotendineuse. Les troubles neurovégétatifs (hypotension) et la sédation sont plus importants que pour tous les autres neuroleptiques. En l'absence d'antidépresseurs, nous l'avons utilisé largement dans les syndromes dépressifs et nous avons obtenu une amélioration dans près de 50 pour cent des cas traités.

Ces constatations nous inviteront à envisager tous les produits connus (8, 10, 11 et 30), en fonction de leurs propriétés pharmacologiques et cliniques. Or, non seulement il existe une corrélation entre le laboratoire et la clinique, mais ces différents produits peuvent être classés selon une échelle qui rend compte sur les deux plans, et sur celui de la formule chimique dans une certaine mesure, de ces différentes activités (figure 1 et tableau I).

#### CLASSIFICATION

##### 1. Classification pharmacologique :

Rappelons que l'étude pharmacologique des neuroleptiques a d'abord été faite par les moyens classiques habituels. Les résultats ont été riches d'enseignement pour chacun des produits pris isolément. Mais Tripod (41), dans un excellent travail, a montré que les réponses aux diverses épreuves se faisaient pour les différents produits selon une distribution non systématisable, ce qui revient à dire qu'il n'existe pas d'épreuves classiques au laboratoire qui, par leurs réponses, permettent d'affirmer que le pharmacologue se trouve devant un produit à propriétés neuroleptiques. Il en résulte qu'une grande quantité de tests nouveaux a été élaborée pour tenter de mettre en évidence la cinétique d'action du produit. Le produit est dit d'action cinétique courte s'il agit rapidement après l'injection (dans les deux heures) et d'action cinétique longue si l'activité maximum ne se manifeste qu'un certain temps après l'administration (six à sept heures). « Or, l'étude cinétique de l'activité centrale d'un même produit sur les différents tests fait apparaître deux types de cinétique qui permettent encore de classer les tests en deux grands groupes qui se révèlent identiques aux précédents » (7). C'est dire que les neuroleptiques donnant une réponse prépondérante dans les épreuves d'action sédative donnent cette réponse rapidement, dans les deux heures, alors que les neuroleptiques, essentiellement cataleptisants chez l'animal, ne présentent leur potentiel maximum dans cette propriété que cinq à six heures après l'injection.

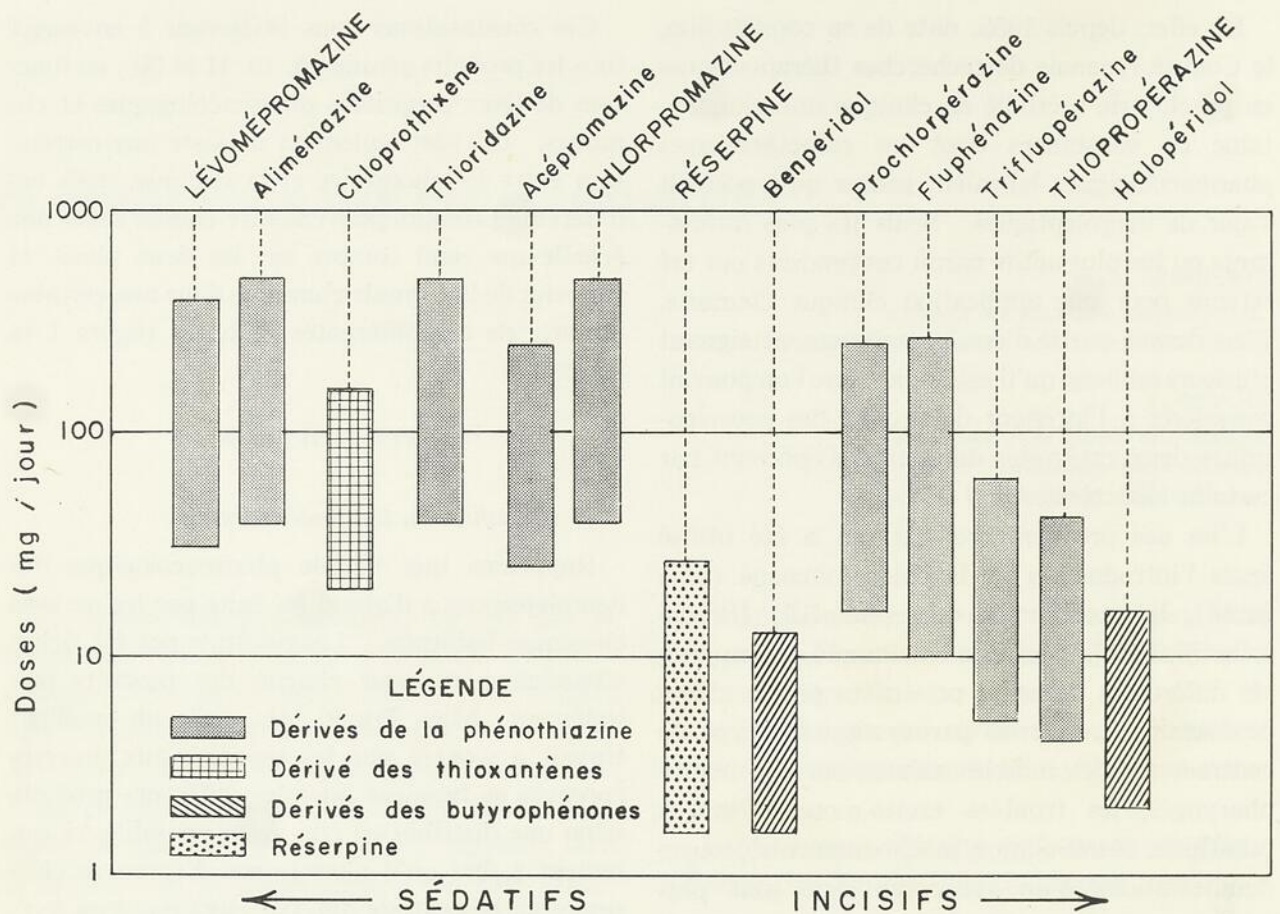


Figure 1. — Classification psycho-pharmacologique et clinique des principaux neuroleptiques, selon P.-A. Lambert et L. Revol. Les doses sont indiquées selon une échelle logarithmique et chaque produit occupe en hauteur une étendue qui correspond aux doses maximums et minimums journalières généralement prescrites en psychiatrie.

Il est remarquable de constater que les produits à action sédatrice et cinétique courte sont les produits de type lévomépromazine (Nozinan) et les produits à action cataleptisante et anti-apomorphine avec cinétique longue sont ceux qui se rangent dans le groupe de la prochlorpérazine (Stémétil) et, encore plus, dans celui de la thiopropérazine (Majeptil). Il est de plus des degrés dans l'action. C'est ainsi que la chlorpromazine (Largactil) est moins sédatrice et aussi cataleptisante que la lévomépromazine (Nozinan), que la prochlorpérazine (Stémétil) est moins cataleptisante que la thiopropérazine (Majeptil), mais qu'elle est aussi plus sédatrice ; la thiopropérazine (Majeptil) est pratiquement dépourvue de tels effets (9).

C'est ce que nous avons voulu exprimer dans la figure 1 en répartissant de gauche à droite les

produits selon l'intensité de leur action sur ces différentes épreuves.

Quant à la réserpine, sa position intermédiaire se justifie par le fait « qu'elle a présenté au laboratoire des propriétés cataleptisantes à cinétique longue. Les propriétés sédatrices sont caractérisées par un effet potentialisateur des hypnotiques et des anesthésiques, une action hypothermique et une activité antisérotonine. Les effets cataleptisants sont connus depuis longtemps et les effets anti-apomorphine ont déjà été décrits » (7).

## 2. Classification clinique :

Sur le plan de la clinique, un certain nombre de symptômes ou syndromes se montrent privilégiés et permettent également de répartir les différents neuroleptiques selon le tableau proposé. Nous reviendrons ultérieurement sur quelques

TABLEAU I

Principales caractéristiques opposées des deux types de neuroleptiques

Type LÉVOMÉPROMAZINE (et dérivés situés à gauche)	Type THIOPROPÉRAZINE (et dérivés situés à droite)
<i>1. Indications thérapeutiques préférentielles :</i>	
Anxiété Agitation Certains syndromes mélancoliques et dépressifs	Syndromes schizophréniques Syndromes maniaques Syndromes hallucinatoires auditifs
<i>2. Effets secondaires :</i>	
Somnolence Asthénie Hypotension Pas de crises excito-motrices Parkinson thérapeutique — peu fréquent — peu marqué — long à apparaître Réflectivité ostéotendineuse affaiblie	Peu de somnolence  Peu d'hypotension Crises excito-motrices fréquentes Parkinson thérapeutique — très fréquent — très marqué — apparaissant rapidement Réflectivité ostéotendineuse accrue.
<i>3. Autres caractéristiques cliniques :</i>	
Cures longues Prise d'embonpoint Galactorrhées moins fréquentes Bonne action apaisante dans les psychoses expérimentales (au LSLO 25 ou à la Mescaline) Action antalgique	Cures courtes ou discontinues Pas d'embonpoint Galactorrhées plus fréquentes Peu d'action dans les psychoses expérimentales  Action intéressante dans les chorées
<i>4. Caractéristiques pharmacologiques essentielles :</i>	
Action sédatrice centrale Cinétique d'action courte	Action cataleptisante Cinétique d'action longue
<i>5. Caractéristiques chimiques (pour les dérivés phénothiazinés) :</i>	
Chaîne latérale aliphatique ramifiée (éventuellement forme lévogyre).	Chaîne latérale aliphatique à noyau pipéraziné terminal.

considérations de détail. Étant donné que ces symptômes représentent pour nous un ensemble de faits cliniques qui nous permettent, en particulier au cours d'une expérimentation rapide et sans préjudice d'une étude complète ultérieure, d'avoir un aperçu du type de neuroleptique auquel nous avons affaire, nous les avons dénommés symptômes-types. Ils peuvent être classés de la façon suivante :

a) *Symptômes généraux.* La somnolence, la sédation, l'asthénie physique et psychique, souvent induites par les neuroleptiques, vont en diminuant de la lévomépromazine (Nozinan) à la prochlorpérazine (Stémétil) et à la thiopropérazine (Majepetil). La réserpine se situe en position intermédiaire.

On sait que les neuroleptiques donnent souvent des manifestations neurovégétatives de type hypotension orthostatique ou lipothymie. Celles-ci

décroissent dans le même sens que précédemment et s'annulent avec la thiopropérazine (Majeptil) ;

*b) Symptômes psychiatrique.* L'anxiété telle qu'elle se présente avec acuité dans les différents syndromes psychiatriques est bien calmée par la chlorpromazine (Largactil) (33), mais elle l'est encore plus par la lévomépromazine (Nozinan) et la thioridazine (Mellaril). Par contre, les produits du type de la prochlorpérazine (Stémétil) ou la thiopropérazine (Majeptil) sont inefficaces et peuvent même au cours de crises paroxystiques motrices qu'ils provoquent, donc secondairement, induire des états anxieux qui sont alors calmés par la lévomépromazine (Nozinan) ou la thioridazine (Mellaril).

Les syndromes psycho-sensoriels, surtout de type hallucinatoire auditif sont souvent rapidement apaisés par les dérivés de droite, alors que la chlorpromazine (Largactil) n'a d'effet qu'en cures plus prolongées.

Dans beaucoup de syndromes schizophréniques, la même rapidité d'action est à mettre à l'actif des produits de type prochlorpérazine (Stémétil) ou thiopropérazine (Majeptil). Ce dernier produit nous a souvent donné des améliorations, durables ou non, en quelques jours.

La psychose maniaco-dépressive est à notre avis privilégiée du fait que les accès maniaques sont réduits très rapidement et avec un taux de fréquence très élevé par les dérivés de droite. Ces mêmes produits, par contre, sont inefficaces lors de la phase mélancolique, laquelle se trouve améliorée par la lévomépromazine (Nozinan) dans un nombre de cas non négligeable.

La durée de la cure nécessaire pour obtenir la réduction des troubles psychotiques aigus ou subaigus est intéressante à considérer. Elle est longue pour les dérivés de gauche, réserpine y compris ; elle est courte pour ceux de droite. Notons aussi que la thiopropérazine (Majeptil) (21) a été utilisée en cures courtes et discontinues ;

*c) Symptômes neurologiques.* Les syndromes striés vont en se renforçant malgré la diminution des doses utiles de la gauche vers la droite. La lévomépromazine (Nozinan) ou la thioridazine

(Mellaril) ne produisent de symptomatologie parkinsonnienne discrète qu'avec des imprégnations prolongées et à doses fortes. Les crises excito-motrices, selon le terme introduit par Delay (13), à type de contractures au début du traitement sont pratiquement inconnues avec ce produit. Déjà la chlorpromazine (Largactil) tend à en provoquer chez certains sujets. Par contre, la prochlorpérazine (Stémétil), l'halopéridol, la trifluopérazine (Stélazine) et, surtout, la thiopropérazine (Majeptil) constituent le type même de produit pouvant donner des crises excito-motrices paroxystiques et des manifestations parkinsonniennes très intenses. Ainsi les troubles neurologiques sont-ils plus fréquents, plus constants, quoique encore variables d'un individu à l'autre, plus précoces avec les dérivés de droite qu'avec les dérivés de gauche.

Les réflexes ostéotendineux constituent accessoirement une indication sur le type de produit utilisé. La lévomépromazine (Nozinan) affaiblit l'intensité des réflexes et elle a même pu être utilisée comme agent décontracturant (38). Par contre, les traitements par la prochlorpérazine (Stémétil) ou la thiopropérazine (Majeptil) exagèrent la réflectivité ostéotendineuse.

*d) Symptômes divers.* L'embonpoint des malades traités par la chlorpromazine (Largactil) et la réserpine est bien connu. Avec la prochlorpérazine (Stémétil), le gain de poids est assez faible. Avec la thiopropérazine (Majeptil) le poids reste généralement stationnaire.

Au cours d'un travail d'ensemble portant sur un grand nombre de malades, il a été remarqué que les galactorrhées étaient plus fréquentes avec les produits que nous avons placés à droite sur notre tableau (57 pour cent) qu'avec ceux qui ont été classés à gauche (37 pour cent) (31 et 34).

Les produits de gauche ont une action beaucoup plus constante et régulière que ceux de droite sur les manifestations psychiques liées à l'emploi de la mescaline ou du LSD 25 chez l'homme. La lévomépromazine (Nozinan) est, de tous les produits, le plus actif pour soulager l'anxiété et les manifestations psychosensorielles de ces psychoses

artificielles. Enfin Schott (37) a montré que les dérivés de gauche ont un effet antialgique intéressant et que la thiopropérazine (Majeptil) avait une activité réductrice sur certains syndromes choréïques.

#### DISCUSSION

Il ne nous semble pas inutile d'ajouter des commentaires ou éclaircissements sur la place respective de certains neuroleptiques.

La réserpine, qui est pourtant très différente des phénothiazines par sa structure chimique, trouve sa place justifiée par une action meilleure, sinon toujours sur la schizophrénie, du moins sur le syndrome maniaque et surtout hypomaniaque chronique ainsi que nous l'avons montré (24). Elle occupe aussi une place intermédiaire entre la chlorpromazine (Largactil) et la prochlorpérazine (Stémétil) par ses effets secondaires, somnolence, effets hypotenseurs, effets sur le système strié (25).

Nous envisagerons successivement les deux grandes classes de produits et d'abord les « anti-schizophréniques » ou dérivés de droite. Pour eux les deux critères, l'un pharmacologique (l'action cataleptisante) et l'autre clinique (leur activité thérapeutique dans ces psychoses), vont de pair. On peut dire qu'un dérivé actif au laboratoire sur l'épreuve en question a toute chance d'être actif en clinique. Il y a lieu d'éliminer par ailleurs l'action anti-apomorphine généralement parallèle à l'action cataleptisante. Freedman et Giarman (18) pensaient qu'elle était le support de l'activité thérapeutique. Nous avons pu démontrer qu'un dérivé phénothiazinique qui ne possède pas des propriétés anti-apomorphine est cliniquement inactif dans les psychoses. Ceci, à l'inverse de la thiopropérazine (Majeptil) qui possède essentiellement des propriétés anti-apomorphine et cataleptisantes. Il semble donc acquis, à l'heure actuelle, qu'il existe un rapport entre les propriétés cataleptisantes et l'activité antipsychotique, celle-ci entendu au sens des dérivés de droite, c'est-à-dire sur les syndromes schizophréniques ou apparentés et maniaques. Ce rapport n'entraîne pas dans notre esprit une liaison inéluctable

entre les effets thérapeutiques et les effets secondaires (25).

En ce qui concerne les dérivés classés à gauche sur le tableau, il existe certaines ambiguïtés qui tiennent au qualificatif global de « sédatif » que nous avons utilisé à leur propos. Cette sédation met en jeu des critères différents. Au laboratoire, Courvoisier (7) a distingué les actions sédatives proprement dites, l'action de potentialisation sur les narcoses par exemple, et les actions dépressives, l'épreuve de la traction de Julou. Chez l'animal, cette action sédative doit être distinguée d'ailleurs de l'activité hypnotique spécifique d'autres produits, les barbituriques par exemple. En clinique, il est difficile de faire la part entre l'action hypnogène et l'action sédative générale. Celle-ci peut s'entendre en particulier sur le psychisme, l'effet de désintéressement dû à la chlorpromazine (Largactil) et constaté par les premiers auteurs, reste le meilleur critère. En ce sens, tous les produits de gauche possèdent cette propriété, mais à des titres divers. Si l'on recherche par exemple l'activité sédative sur l'anxiété, on remarquera que des produits comme la lévomépromazine (Nozinan) et la thioridazine (Mellaril) la possèdent au plus haut point. Mais alors que la thioridazine (Mellaril) n'a pas d'effet important sur la tension artérielle orthostatique par exemple, la lévomépromazine (Nozinan) provoque une sédation marquée sur le système neurovégétatif pouvant aboutir aux hypotensions et aux lipothymies que nous avons signalées. Il est à retenir à ce propos l'intéressante étude de Boissier (3 et 4) sur la défécation émotionnelle du rat qui est une tentative de distinguer une activité qui se situerait au niveau psychique de celle qui agirait globalement sur l'ensemble du système nerveux.

La sédation peut être de plus ou moins longue durée. Les doses que supportent les malades psychotiques témoignent de l'adaptation à des posologies fortes. Tous les neuroleptiques provoquent davantage de manifestations en début de cure, mais pour certains, le chlorprothixène (Taractan), par exemple, l'effet de sédation diminue rapidement et dans de fortes proportions.

Pour d'autres, la lévomépromazine (Nozinan) et la chlorpromazine (Largactil), il diminue moins vite, en trois semaines environ, pour s'établir à un niveau qui reste assez élevé malgré la continuation du traitement.

On peut remarquer enfin que certains de ces dérivés ont une action antidépressive légère que nous avons rapportée à leur structure méthylée, comme la lévomépromazine (Nozinan) et l'alimé-mazine (Théralène) (16), mais la thioridazine (Mellaril) (32) possède également cette propriété alors que sa formule chimique est différente.

Ceci n'enlève rien à la constatation que la formule chimique des dérivés des phénothiazines suit aussi de gauche à droite des modifications qui vont d'une structure méthylée à forme lévogyre, la plus sédative, lévomépromazine (Nozinan), à une structure pipérazinée complexe exaltant l'activité antipsychotique, donc réduisant la posologie active usuelle, thiopropérazine (Majeptil) (tableau II).

#### CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES

L'étude précédente nous amène à la constatation qu'il existe actuellement une extension du terme de neuroleptiques du fait que sous cette appellation sont réunis des produits ayant des activités aussi diverses que celle par exemple de la thioridazine (Mellaril) et de l'halopéridol (12). Il semble donc nécessaire de revenir sur la définition du terme de neuroleptique.

La discussion peut être ouverte à ce sujet, soit qu'on se réfère à un produit ayant des propriétés sédatives en même temps qu'antipsychotiques comme la lévomépromazine (Nozinan), soit qu'on envisage un produit nettement typé. Nous préférons quant à nous ne prendre en considération que l'effet suspensif sur les troubles mentaux et il nous semble que seul peut être retenu : *a*) le produit qui possède les effets antipsychotiques les plus marqués, dans les schizophrénies notamment ; *b*) celui qui est le plus dénuée d'effets parasites, autres que parkinsonnisants ; *c*) celui qui agit aux doses les plus faibles ; et, *d*) celui qui présente une activité aussi régulière que possible.

Nous avons retenu la thiopropérazine (Majeptil). Nous précisons bien qu'il ne s'agit pas d'examiner ici les besoins thérapeutiques en clinique que nous étudierons dans un instant, mais de définir d'un point de vue scientifique le produit qui peut être considéré comme un chef de file, notamment dans la perspective des progrès futurs dont on peut espérer qu'ils conduiront à la synthèse d'un « antipsychotique » ne possédant plus d'effets secondaires et, notamment, plus d'effets sur le système extrapyramidal.

La thiopropérazine (Majeptil) peut être choisie comme l'étalon des neuroleptiques parce que, d'un point de vue pharmacologique, elle est la plus active à l'épreuve de catatonie expérimentale du rat. Elle agit dès quelques dixièmes de mg/kg. Son pouvoir est cinquante fois plus grand que celui de la chlorpromazine (Largactil). Du point de vue de son activité anti-apomorphine, nous noterons accessoirement qu'elle représente trois cents fois celle de la chlorpromazine (Largactil). Par contre, son action sédative centrale chez l'animal est très faible.

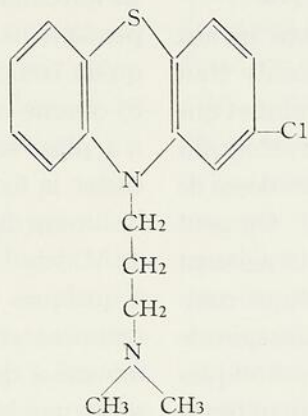
C'est également en clinique qu'on a été amené à constater une activité qui se révèle pour des doses très faibles de l'ordre de un à quelques milligrammes. En 1960, Goldman (20) et Ayd (1) rapportaient leur expérience à des doses qui n'excédaient pas cinq milligrammes. En 1962, Robaux et ses collaborateurs (35) donnaient l'exemple des résultats intéressants à des doses de 0,5 à deux mg associés, il est vrai, à la lévomépromazine (Nozinan). Deberdt et Ronse (15) signalaient la sensibilité des schizophrènes à des petites doses de thiopropérazine (Majeptil) qui se situaient en moyenne à cinq mg. De même Massaut et ses collaborateurs (28) ont publié sur le traitement de la schizophrénie et de la manie par des faibles doses de thiopropérazine (Majeptil).

Témoins de son activité, il n'est pas sans intérêt également de remarquer que la thiopropérazine (Majeptil) a été étudiée à des doses de l'ordre de un à deux mg dans le traitement des ulcères d'estomac avec une proportion de résultats satisfaisants qui atteint environ 50 pour cent (2), et que

TABLEAU II

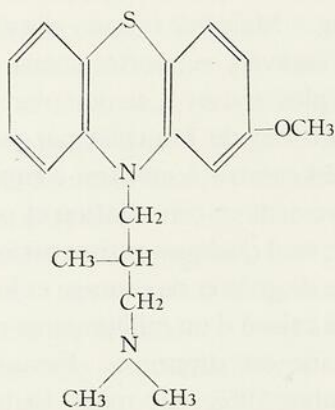
Structure chimique des principaux neuroleptiques phénothiaziniques

1° de référence :

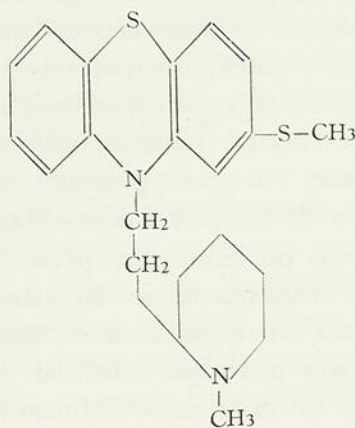


CHLORPROMAZINE

2° sédatifs :

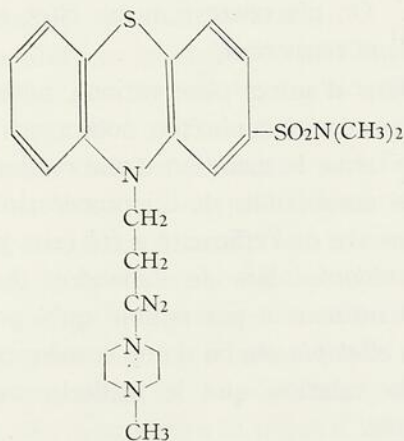


LÉVOMÉPROMAZINE

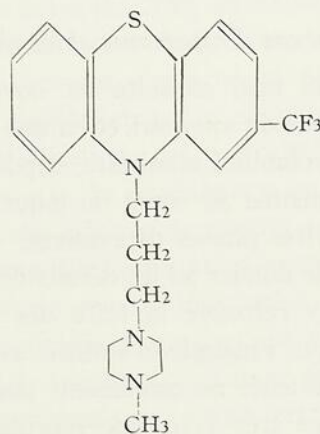


THIORIDAZINE

3° incisifs :



THIOPROPÉRAZINE



TRIFLUOPÉRAZINE

c'est à des doses comparables qu'elle agit dans les chorées ainsi que l'a montré Schott (37). Massaut et ses collaborateurs (27) ont même obtenu des résultats dans cette même indication à la dose de 0,4 et de 0,03 milligramme par jour.

On savait également depuis longtemps qu'aux États-Unis, la prochlorpérazine (Stémétil) était utilisée à faibles doses comme tranquilisant et que la fluphénazine (Moditen) connaissait la même diffusion sous la même désignation et à des doses de l'ordre de un à trois mg par jour (19). On peut penser qu'à de telles doses, ces produits agissent non pas dans les états d'angoisse névrotique comme le ferait le procalmadiol et le chlórdiazépoxide (Librium) mais sur des structures psychotiques assez bien compensées dont les seules manifestations sont d'ordre caractériel ou relationnel. Il ne s'agit que d'une hypothèse, mais qui doit nous engager à rechercher les doses actives liminaires chez des malades psychotiques que nous traitons par des neuroleptiques, ce qui n'exclut d'ailleurs pas la possibilité d'avoir à traiter certains malades par des posologies atteignant plusieurs dizaines de milligrammes de thiopropérazine (Majeptil).

Or, nous avons pu remarquer qu'un certain nombre d'états schizophréniques ou maniaques généralement vus en dispensaires et traités en cures ambulatoires pouvaient bénéficier de très faibles doses de thiopropérazine (Majeptil) jusqu'à faire disparaître complètement les symptômes pathologiques. Nous en donnerons comme exemple l'observation suivante :

*Observation d'un cas d'hypomanie chronique :*

Madame C., 43 ans, consulte en novembre 1964, sur la demande de son mari, et en une demi-heure, avec une volubilité manifeste, expose une existence mouvementée au cours de laquelle on note quelques petites phases dépressives. Il ne semble pas utile de donner ici les détails de cette observation : on y retrouve la fuite des idées, une familiarité qui s'installe d'emblée avec le médecin que la patiente ne connaissait pas, une expression mimique très vive, une morphologie de type picnique. La malade se plaint de ran-cœur qu'elle n'arrive pas à expliquer contre l'ins-

titutrice de son fils, de colères qu'elle ne peut maîtriser, voire de passage à l'acte. Elle frappe ses enfants, et, dit-elle : « Quand je suis énervée, ça met mon mari hors de lui ». Il lui est prescrit en novembre 1964 une goutte (1 mg) de Majeptil pendant 10 jours, puis deux gouttes ensuite, ainsi qu'un comprimé d'un antiparkinsonnien (Artane 5) comme couverture. Revue le 28 décembre, elle n'a plus, selon l'expression du mari, « envie de casser la figure à l'institutrice » et la volubilité a beaucoup diminué. Il lui est prescrit trois gouttes de Majeptil (3 mg). Le 4 janvier, elle écrit qu'elle a quelques difficultés à rassembler ses idées, notamment en fin de journée et le Majeptil a été ramené à deux gouttes. Le 12 janvier, elle présente une légère inversion d'humeur, elle est devenue frileuse, a envie de pleurer, elle a le « coup de pompe » et la Majeptil est ramené à une goutte, soit un mg. Mais le 2 février, elle dit « devenir à nouveau énervée, supporter moins bien les enfants, ne plus arriver à se dompter » et il lui est prescrit 1,5 mg de Majeptil par jour alors que l'Artane est ramené à un demi-comprimé. Le 15 juin, elle revient en consultation et paraît presque équilibrée, sauf quelques petites périodes de cafard avec perte de goût et de courage et le Majeptil est continué à raison d'un milligramme par jour alors que l'Artane est supprimé. Revue récemment, en septembre 1965, elle mène toujours une vie normale, elle a spontanément réduit la dose à une goutte de Majeptil tous les deux jours, « la vie de famille n'est plus un cauchemar », nous dit-elle. On n'a observé aucun effet secondaire, ni strié, ni tensionnel.

Dans d'autres observations, notamment dans des cas de schizophrénie, nous avons pu obtenir à long terme le maintien d'une rémission avec des doses aussi faibles de thiopropérazine (Majeptil). L'épreuve de l'efficacité a été faite par la reprise des troubles lors de l'abandon du traitement et il ne nous a pas semblé qu'il pouvait s'agir d'un effet *placebo* ou d'une conséquence heureuse de la relation que le médecin avait avec le malade.

On a également observé avec l'halopéridol et le tripéridol des résultats identiques à des doses

très faibles de substances actives, mais entre nos mains du moins, ces produits ont donné des résultats moins réguliers que la thiopropérazine (Majeptil) et c'est la raison pour laquelle nous retenons cette dernière comme neuroleptique de référence dans toutes les études expérimentales qui visent à étudier cette spécificité propre aux neuroleptiques, soit leur action suspensive sur les troubles mentaux de nature schizophrénique.

#### PRINCIPALES INDICATIONS CLINIQUES DES NEUROLEPTIQUES

D'un point de vue strictement clinique, le problème de la prescription des neuroleptiques doit être envisagé d'une façon très différente, notamment en mettant moins en avant la maladie que la personne du malade. De la même façon qu'il existe des mélancoliques anxieux et agités qui doivent être traités différemment des mélancoliques inhibés et stuporeux, il existe une grande diversité de schizophrènes et la prescription standard d'un seul neuroleptique, même efficace comme le thiopropérazine (Majeptil) ou la trifluopérazine (Stélazine), ne pourrait couvrir tous les besoins. Nous retrouvons ici la figure 1 que nous avons présentée au début de ce travail et les indications thérapeutiques essentielles qui ont permis de l'établir. En effet, les oppositions que nous avons mises en évidence entre les deux groupes de produits, les uns sédatifs, les autres incisifs, vont permettre par le choix des associations de produits une complémentarité d'action.

On sait en effet que les indications thérapeutiques essentielles des neuroleptiques sédatifs de gauche sont l'agitation et l'anxiété sous presque toutes ses formes dans les psychoses. L'effet est rapide, la dose thérapeutique est éloignée de la dose toxique, ce qui rend ces produits très maniables, notamment en milieu hospitalier grâce aux précautions d'usage qui sont prises (alitement). Le sommeil, moment d'exacerbation fécond de la psychose, se normalise et la sédation psychique diurne n'est pas considérée à la phase d'instauration du traitement comme une gêne, mais comme un avantage.

Quant aux neuroleptiques incisifs de droite, ils ont une action plus particulièrement sur le fond psychotique, ils font disparaître les symptômes tels que les hallucinations, la dissociation... et leurs inconvénients en début de cure qui étaient de ne pas provoquer un désintérêt psychique suffisant et de n'être pas sédatifs ou pas suffisamment sédatifs, devient un avantage lors de la phase de rémission.

La même complémentarité ou opposition se retrouve à l'endroit des manifestations secondaires. Les neuroleptiques sédatifs ne provoquent pas ou ne provoquent presque jamais de crises excito-motrices au début du traitement à l'inverse des neuroleptiques incisifs. Mais de plus, des neuroleptiques comme la lévomépromazine (Nozinan) ou la thioridazine (Mellaril) s'opposent très efficacement à l'apparition de ces crises dyskinétiques du fait vraisemblablement de propriétés complémentaires, soit antihistaminiques [lévomépromazine (Nozinan)], soit atropiniques [thioridazine (Mellaril)].

Ainsi l'aspect pratique de la classification bipolaire que nous présentons devient-il évident, dans ce chapitre de l'application clinique des neuroleptiques, lorsqu'on aborde le problème du choix des associations de neuroleptiques. De la même façon que la thérapeutique antibiotique a vu son maniement devenir à la fois plus efficace et plus rationnel lorsqu'ont été définies les règles d'associations entre antibiotiques bactériostatiques et bactéricides, de même devient-il évident que l'association de deux neuroleptiques sédatifs ou, à l'inverse, l'association de deux neuroleptiques incisifs est inutile et ne peut aboutir à une potentialisation des propriétés thérapeutiques. Par contre, la combinaison au cours d'un traitement des dérivés de gauche avec ceux de droite présente d'incontestables avantages (3). L'intérêt est de pouvoir jouer selon les nuances du tableau clinique d'une part sur le choix des produits opposés à utiliser et, d'autre part, sur leurs posologies réciproques. Dans certains cas, il apparaît que l'un des produits joue le rôle de *leader*, l'autre produit n'intervenant que de façon accessoire,

ou pour compléter un résultat insuffisant, ou pour combattre une intolérance. Dans la plupart des cas, il s'agira d'une symbiose thérapeutique qui agit :

a) soit par addition d'effets complémentaires : un neuroleptique incisif agit sur la psychose, un neuroleptique sédatif évite l'angoisse et, favorisant le sommeil, il évite aussi les expressions délirantes et hallucinatoires nocturnes ;

b) soit par correction d'effets : l'association entre les dérivés extrêmes évite pratiquement le survenue des crises dyskinétiques précoces.

Ces quelques considérations nous permettront d'être bref en ce qui concerne l'application pratique des traitements à diverses catégories de malades.

Chez les schizophrènes, à la phase aiguë de la maladie, généralement lors de l'hospitalisation, on aura recours à un neuroleptique sédatif tel que la lévomépromazine (Nozinan) dans les cas graves ou la thioridazine (Mellaril) dans les cas plus légers et à un neuroleptique incisif, halopéridol, thiopropérazine, trifluopérazine (Stélazine), fluphénazine (Moditen). Il serait certes possible de recourir à un neuroleptique figurant au centre de notre classification tel que la chlorpromazine (Largactil) ou la prochlorpérazine (Stémétel), produits qui jouissent à la fois de propriétés sédatives et antipsychotiques, mais le recours à la prescription simultanée permet une souplesse de traitement beaucoup plus grande dans le temps. C'est ainsi que, progressivement, les doses de neuroleptiques sédatifs seront diminuées, au fur et à mesure de la récupération sociale, pour ne plus être maintenues qu'à une dose faible, donnée le soir, dans l'intention de normaliser le sommeil (17). En moyenne, les chiffres sont très variables d'un malade à l'autre ; nous prescrivons au début du traitement de 200 à 300 mg de lévomépromazine (Nozinan) ou de thioridazine (Mellaril) associés à 20 à 30 mg de thiopropérazine (Majeptil). Les doses sont progressivement réduites et généralement le malade se trouve équilibré lors de sa sortie avec 50 à 100 mg de neuroleptique sédatif et 10 mg de trifluopérazine (Stélazine) ou de thiopropérazine (Majeptil) ou 50 à 100 mg de flu-

phénazine (Moditen). Les deux médicaments sont d'ailleurs donnés le soir en une seule prise, alors que les antiparkinsonniens, s'ils sont nécessaires, sont répartis en trois prises dans la journée.

Les états maniaques sont réduits, comme nous l'avons dit, avec la réserpine et encore mieux avec la prochlorpérazine (Stémétel), ces malades n'ayant que dans une proportion moindre tendance à présenter des états parkinsonniens. Chez eux, l'association d'un neuroleptique sédatif à un neuroleptique incisif possède également cet avantage de couper court dans 80 pour cent des cas environ à toutes les manifestations paroxystiques qui sont liées au syndrome. La période de sommeil est augmentée en durée et il est à remarquer que l'on peut bien souvent présumer de la guérison de l'accès lorsque le malade commence à se montrer très somnolent dans la journée. Les doses sont alors réduites progressivement et ce n'est que dans le cas de manie ou d'hypomanie chronique que nous prescrivons le soir un neuroleptique incisif, la prochlorpérazine (Stémétel) le plus souvent.

On distingue généralement en France les confusions mentales des bouffées délirantes. Dans les confusions mentales non alcooliques, les neuroleptiques sédatifs semblent préférables, alors que dans les bouffées délirantes, syndrome qui est assez proche dans sa symptomatologie d'une invasion schizophrénique et qui est connu pour sa réversibilité, les neuroleptiques incisifs ont une action très rapide.

Enfin, il semble évident que les troubles du comportement des arriérés bénéficieront davantage de neuroleptiques sédatifs ; les troubles du comportement et du caractère des épileptiques, principalement l'irascibilité, peuvent être améliorés par la prochlorpérazine (Stémétel). Il semble en effet que les neuroleptiques sédatifs, chez ces malades, diminuent d'une façon préjudiciable leur niveau de vigilance sans mieux calmer leurs troubles du caractère.

#### CONCLUSIONS

D'une part et d'un point de vue scientifique et expérimental, le terme de neuroleptiques s'applique

à des produits très divers et cette extension du terme porte préjudice aux échanges que peuvent entretenir sur ces produits les expérimentateurs et les cliniciens. Il devient donc nécessaire de retenir un « antipsychotique » de référence. Nous avons proposé la thiopropérazine (Majephtil).

Mais d'autre part, et d'un point de vue clinique, cette diversité et même la complémentarité d'action que nous avons dégagées entre les deux groupes : sédatif et incisif de neuroleptiques, enrichit la thérapeutique psychiatrique et permet aux cliniciens de prescrire des traitements adaptés à chaque malade, avec le maximum de nuances et d'efficacité dans l'état actuel de nos connaissances.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. AYD, F. J., *Rev. Canad. Biol.*, 20 : 451-459, 1961.
2. BEL, A., MICHEL, J., et GIRARD, M., *Arch. Mal. App. Digest.* 51 : 941-947, 1962.
3. BOISSIER, J.-R., *Thérapie*, 13 : 1074-1119, 1958.
4. BOISSIER, J.-R., *Thérapie*, 15 : 73-77, 1960.
5. BROUSSOLLE, P., et DUBOR, P., Premier bilan des effets chimiques d'un nouveau neuroleptique, *C. R. du LIV<sup>e</sup> Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française* (Bordeaux), Masson, éd., pp. 482-490, (20 août et 4 sept.) 1956.
6. BROUSSOLLE, P., PERRIN, J., MAUREL, H., LAMBERT, P., et coll., *Presse méd.*, 65 : 1628, 1959.
7. COURVOISIER, S., DUCROT, R., et JULOU, L., *Proceedings of the International Symposium on Psychotropic Drugs* (Milan), Elsevier Publ. Co., pp. 373-391 (2 et 9 mai) 1957.
8. COURVOISIER, S., DUCROT, R., FOURNEL, J., et JULOU, L., *C.R. du LVI<sup>e</sup> Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française*, Strasbourg, Masson, édité., p. 758, (21-26 juillet), 1958.
9. COURVOISIER, S., et LAMBERT, P.-A., Soc. Moreau de Tours, *Groupe d'études psychopharmacologiques*, Compte rendu (séance du 28 juin), 1959.
10. DELAY, J., DENIKER, P., ROPERT, R., BARANDE, R., et EURIEULT, M., *C.R. du LVI<sup>e</sup> Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française*, Strasbourg, Masson, édité., pp. 775-777 (21-26 juillet), 1958.
11. DELAY, J., DENIKER, P., ROPERT, A., EURIEULT, M., et BARANDE, R., *C. R. du LVI<sup>e</sup> Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française* (Strasbourg), Masson, édité., pp. 765-767 (21-26 juillet), 1958.
12. DELAY, J., PICHOT, P., LEMPERIÈRE, T., et ÉLISSALDE, *Presse méd.*, 68 : 1355, 1960.
13. DELAY, J., DENIKER, P., GREEN, A., et M<sup>lle</sup> MORDRET, *Presse méd.*, 65 : 1771-1774, 1957.
14. DELAY, J., DENIKER, P., TARDIEU, Y., et LEMPERIÈRE, M.-T., *Presse méd.*, 63 : 663-665, 1955.
15. DEBEROT, R., et RONSE, H., *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, 62 : 495-503, 1962.
16. FERNÁNDEZ-ZOILA, A., BASSET, J., et LEBRETON, M., *Soc. méd. psychol.*, 117 : (1) 557-564, 1959.
17. FLUGEL, F., *Arztliche Wochenschrift*, 12 : 132-135, 1957.
18. FREDMAN, D. X. et GIARMAN, N. J., *Science*, 124 : 264-265, 1956.
19. FREHAN, F., *Amer. J. Psychiatry*, 115 : 577-585, 1959.
20. GOLDMAN, D., *Rev. Can. Biol.*, 20 : 249-260, 1961.
21. HAJEMAN, L., et ZAPLETALEK, M., *Activitas Nervosa Superior*, 6<sup>e</sup> édition, 6 : 2, 1964.
22. LAMBERT, P.-A., BEAUJARD, M., ACHAINTE, A., BROUSSOLLE, P., PERRIN, J., BERTHIER, Ch., BALVET, P., REVOL, L., et REQUET, A., *Ann. Méd. psychol.*, 115 : 291-296 (Soc. Méd. psychol., séance du 24 juin), 1957.
23. LAMBERT, P.-A., et REVOL, L., *Presse méd.*, 68 : 1509-1511, 1960.
24. LAMBERT, P.-A., TOULET, M., DIEDERICH, A., et LEMONNIER, J., *Ann. Méd. psychol.*, 115 : 284-290 (Soc. Méd. psychol. 24 juin), 1957.
25. LAMBERT, P.-A., PERRIN, J., REVOL, L., ACHAINTE, A., BALVET, P., BEAUJARD, M., BERTHIER, C., BROUSSOLLE, P., et REQUET, A., *Réunion intern. de neuro-psycho-pharmacol.*, (Rome) (8-13 sept.), Elsevier Publishing Company, pp. 619-624, 1959.
26. MALHOTRA, C. L., et SIDHU, R. K., *J. Pharmacol. Exper. Therapeutics*, 116 : 123-129, 1956.
27. MASSAUT, Ch., MEURICE, E., CHANTRAINE, J., et PAIROUX, R., *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, 62 : 514-521, 1962.
28. MASSAUT, Ch., MEURICE, E., CHANTRAINE, J., et PAIROUX, R., *Acta Neurol. Psychiat. Belg.* 62 : 522-529, 1962.
29. MAUREL, H., HAUMONTE, M.-T. et SPIELMANN, J. P., *Réunion intern. de Neuropsycho-pharmacologie* (Rome 8-13 sept. 1958), Elsevier Publishing Company, pp. 633-637, 1959.
30. PERRIN, J., LAMBERT, P.-A., BROUSSOLLE, P., BALVET, P., BEAUJARD, M., REVOL, L., ACHAINTE, A., BERTHIER, C., et REQUET, A., *C. R. du LVI<sup>e</sup> Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française* (Strasbourg, 21-26 juillet 1958), pp. 794-797 et 800-808, Masson, édité., 1959.
31. PY, L., et MATHIEU, P., *Presse méd.*, 68 : 765-766, 1960.
32. REMY, M., *Schweizerische Mediz. Wochenschrift*, 88 : 1221-1225, 1958.
33. REVOL, L., ACHAINTE, A., BALVET, P., et coll., La thérapeutique par la chlorpromazine en pratique psychiatrique, Masson, édité., 1956.
34. RIVES, PY, O., et ROSIER, M. Y., Entretiens franco-allemands de thérapeutique psychiatrique, Lyon 22-21 novembre 1959, *Rev. lyonnaise méd.*, numéro spécial, pp. 177-178, 1960.
35. ROBAUX, A., COLINET, A., MARTIN, P., et GOFFRAUX, P., *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, 62 : 504-508, 1962.
36. SCHNETZLER, J., PIÉRI, J., et LEROY, O., *C. R. du Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française*, 62<sup>e</sup> session (Marseille), 7 décembre 1964, p. 993, Masson, édité.
37. SCHOTT, B., *Rev. lyonnaise méd.*, numéro spécial, pp. 157-158, 1960.
38. SIGWALD, J., HENNE, M., BOUTTIER, D., RAYMONDEAU, C., et QUETIN, A., *Presse méd.*, 87 : 2011-2014, 1956.
39. STECK, H., *Encéphale*, 45 : 1083-1092, 1956.
40. THUILLIER, J., et NAKAJIMA, H., *Proceedings of the Intern. Symposium on Psychotropic Drugs* (Milan, mai 1957), pp. 136-158, Elsevier Publishing Company, (9 nov.), 1957.
41. TRIPOD, J., *Proceedings of the Intern. Symposium on Psychotic Drugs* (Milan, mai 1957), Elsevier Publishing Company, pp. 437-447, (9 nov.) 1957.

# CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE L'APPAREIL THYROPARATHYROÏDIEN SUR LA NÉPHROCALCINOSE \*

## 3. Effets de l'ablation totale ou partielle de l'appareil thyroparathyroïdien sur la néphrocalcinoase au dihydrotachystérol (DHT) chez le rat

Gérard GIRARD, F. R. C. S. (C), D. Sc.,  
assistant au Département d'anatomie,  
Faculté de médecine, Université Laval, Québec.

### INTRODUCTION

Comme nous l'avons rapporté au cours de travaux antérieurs (1 et 2), une étude basée sur une néphrocalcinoase consécutive à une intoxication chronique à la vitamine D donne une importance considérable aux facteurs individuels et extrinsèques, et c'est pour cette raison que nous avons poursuivi notre étude sur l'influence des interventions concernant l'appareil thyroparathyroïdien sur la néphrocalcinoase en déclenchant celle-ci par une seule administration orale, cette fois, d'une dose considérable d'un dérivé particulièrement actif de la vitamine D, le dihydrotachystérol (DHT).

D'autre part, à l'étude des variations de la calcémie et de la phosphorémie consécutives au traitement nous avons ajouté celle des variations de l'acide citrique du sang. Enfin, en plus des contrôles habituels effectués dans les séries précédentes, nous avons également traité des animaux thyroparathyroïdectomisés porteurs d'autogreffes de parathyroïdes.

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

#### 1. Traitement :

Au cours de l'expérience principale, 151 rats de race Sprague-Dawley et pesant 150 g environ

ont été utilisés. Ils ont été répartis en six groupes dont la composition est détaillée dans le tableau I. Les animaux ont été nourris suivant un régime normal (*Purina Laboratory Chow*). Tous ceux qui ont été traités ont reçu, par gavage, la même dose de dihydrotachystérol (Laboratoires D<sup>r</sup> A. Wander, Berne, Suisse), soit deux mg dans 0,5 ml d'une émulsion de microcristaux de DHT dans l'huile de maïs. Les sacrifices ont été pratiqués trois ou cinq jours après le gavage.

#### 2. Interventions :

Les interventions, précédant le traitement de un à cinq jours, ont consisté en : une splénectomie (SX) considérée comme opération de contrôle, une parathyroïdectomie (PX) selon la méthode chirurgicale décrite plus loin et une thyroïdectomie totale (TPX). Certains animaux thyroparathyroïdectomisés ont reçu de la thyroxine à compter de l'opération à la dose de quatre microgrammes dans une solution saline à raison de deux injections quotidiennes (TPX - TH). D'autres ont subi au cours de l'intervention une autogreffe intrasplénique de parathyroïde (TPX - Pg) suivant la méthode décrite ci-dessous.

\* Partie d'un travail de thèse présentée à l'École des gradués de l'université Laval sous la direction du professeur Gilbert Rucart, Département d'anatomie, pour l'obtention du grade de docteur ès sciences.

a) *Parathyroïdectomie chirurgicale.* Ordinairement le rat blanc n'a qu'une parathyroïde de chaque côté, elle est plus ou moins profondément enchâssée dans le lobe thyroïdien latéral ; parfois, elle est visible à l'œil nu. Après avoir effectué une incision cervicale médiane et rejeté de chaque côté les glandes salivaires, nous sectionnons sur la ligne médiane les muscles de la région cervicale antérieure et dégageons facilement les lobes thyroïdiens. A l'aide de la loupe binoculaire, il est facile de bien identifier les parathyroïdes enfouies dans le tissu thyroïdien. En utilisant une aiguille à injection spécialement arrangée, aiguisée de manière à servir de bistouri miniature et branchée sur un appareil à succion, nous dégageons la parathyroïde. Si, au cours de la manœuvre, nous lésions un vaisseau, la succion rend exsangue le champ opératoire et il est possible de continuer rapidement la parathyroïdectomie complète tout en laissant intact le tissu thyroïdien.

Cette technique est préférable à la cautérisation, car cette dernière en détruisant la parathyroïde

détruit également le plus souvent le tissu thyroïdien qui entoure la parathyroïde et risque de créer des lésions plus étendues. Notre méthode permet de laisser la thyroïde à peu près intacte, bien que, souvent, un petit fragment de tissu thyroïdien reste attaché à la parathyroïde.

Le succès de cette technique opératoire dépend de la rapidité avec laquelle est effectuée la parathyroïdectomie, afin de prévenir le choc opératoire dû à une hémorragie. Les parathyroïdes étant en contact avec des vaisseaux sanguins que nous devons sectionner pour faire l'ablation de la glande, celle-ci retirée, une légère pression avec un tampon est exercée sur la thyroïde et nous libérons immédiatement le rat de sa position de décubitus dorsal, car si nous laissons l'animal le cou en extension, l'hémorragie ne peut être contrôlée. Le temps opératoire ne doit pas dépasser trois à quatre minutes.

b) *Thyroïdectomie avec greffes des parathyroïdes.* On effectue une laparotomie latérale gauche pour dégager le pôle inférieur de la rate, puis on pratique

TABLEAU I

Effet d'une dose orale unique de deux mg de DHT chez des rats ayant subi diverses interventions sur l'appareil thyroparathyroïdien. Répartition et survie

GROUPES	DÉLAI ENTRE OPÉRATION ET TRAITEMENT	NON OPÉRÉS	SX <sup>1</sup>	PX <sup>2</sup>	TPX <sup>3</sup>	TPX <sup>4</sup> + TH	TPX <sup>5</sup> + Pg	TÉMOINS
I	—	4	—	—	—	—	—	—
II	3	4	4	4	4	—	—	4
III	5	8	—	8	8	—	8	8
IV	2	4	—	4	8	—	9	3
V	1	4	—	—	6	6	—	6
VI	1	4	—	—	7	7	—	6
	JOURS APRÈS LE GAVAGE							
Survie après le traitement . . . . .	1	—	—	—	8	—	5	—
	2	—	—	—	6	3	5	—
	3	14	—	8	10	10	7	—
	4	—	—	—	6	—	—	—
	5	15	4	8	1	—	—	—
Morts avant le traitement . . . . .		—	—	3	5	—	1	—

- 1. SX : splénectomie.
- 2. PX : parathyroïdectomie.
- 3. TPX : thyroïdectomie totale.
- 4. TPX + TH : thyroparathyroïdectomie et survie de l'administration de thyroxine.
- 5. TPX + Pg : thyroparathyroïdectomie et autogreffe intraplénique des parathyroïdes.

une incision médiane de la région cervicale antérieure avec dégagement des muscles périthyréaux. La parathyroïdectomie simple est effectuée au niveau du lobe de la thyroïde suivant la technique décrite dans le paragraphe précédent. Immédiatement après, une incision est faite au niveau du pôle inférieur de la rate et la glande parathyroïde qui vient d'être enlevée est aussitôt enfouie dans le tissu splénique. Le greffon est donc déposé dans la rate sans qu'il soit mis dans une solution physiologique ou toute autre solution. Il n'est pas nécessaire de faire des points sur la rate, une légère compression de quelques minutes est suffisante pour arrêter l'hémorragie à la petite incision et la paroi abdominale est refermée. Ensuite, nous retirons les deux lobes et l'isthme thyroïdiens et nous refermons l'incision cervicale antérieure.

Pour diminuer le *stress* opératoire, une hémostase très soignée s'impose. Cette opération ne doit pas dépasser huit à dix minutes.

### 3. Contrôle humoral :

Chez tous les animaux les dosages du calcium, du phosphore et de l'acide citrique dans le sang ont été faits au moment du sacrifice. Par nécessité technique, les prélèvements de plusieurs animaux (2 ou 3) ont dû être groupés pour l'évaluation de la phosphorémie et de la citrémie et parfois aussi pour celles de la calcémie. Dans certains groupes, les urines de 24 heures des animaux soumis au jeûne ont été prélevées et le calcium et les phosphates y ont été dosés.

Pour le dosage du calcium, nous avons utilisé la microméthode turbidimétrique de Marier et Boulet (3 et 4).

Le phosphore a été apprécié par la méthode de Polley (5) et l'acide citrique par celle de Marier et Boulet (3).

### 4. Etude histologique :

Les techniques histologiques employées ont été les mêmes que celles qui ont été utilisées au cours des expériences précédentes et l'appréciation du degré de la néphrocalcinose effectuée de la même façon (1 et 2).

La figure 1 illustre différents stades obtenus au cours des présentes séries expérimentales.

### 5. Expériences complémentaires :

En plus des séries de l'expérience principale, huit rats traités ont été sacrifiés après le gavage pour étudier les variations humorales suivant immédiatement le traitement.

D'autre part, un autre groupe d'animaux non traités a été consacré à l'étude de l'efficacité des autogreffes parathyroïdiennes. Tous les animaux de ce groupe ont été nourris au régime sans calcium précédemment décrit.

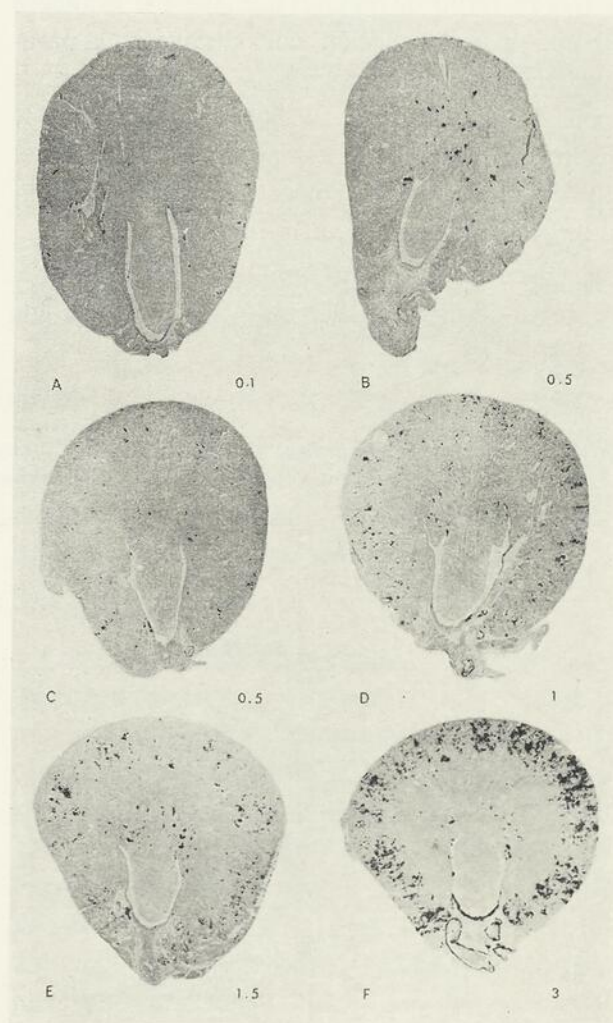


Figure 1. — Appréciation du degré de la néphrocalcinose chez le rat intoxiqué *per os* au dihydrotachystérol.

- A : Calcifications rares et disséminées (grade 0,1) ;  
 B : Calcifications plus nombreuses toujours disséminées (grade 0,2) ;  
 C : Calcifications plus importantes mais non encore généralisées (grade 0,5) ;  
 D : Calcifications corticales organisées (grade 1,0) ;  
 E et F : Intensification de plus en plus forte des lésions corticales dues aux calcifications (grades 2 et 3 respectivement).

RÉSULTATS

Une amélioration de la survie postopératoire, par rapport aux expériences précédentes a contribué à l'obtention de résultats plus complets bien que les rats thyroparathyroïdectomisés soient toujours très fragiles (tableau I). En effet, le traitement au DHT, s'il est relativement peu toxique pour les rats parathyroïdectomisés ou splénectomisés, reste encore une cause importante de mortalité pour les animaux thyroparathyroïdectomisés. Cependant, en faisant varier la date du gavage, par rapport à l'opération, on s'est aperçu que les chances de survie étaient d'autant plus grandes que le traitement au DHT était plus rapproché de l'opération, ce qui explique la proximité du gavage et de l'opération dans les dernières séries.

Les résultats obtenus sont exposés dans le tableau II en ce qui concerne les moyennes de chaque groupe expérimental.

1. Effet du dihydrotachystérol :

Le DHT, administré *per os* à la dose de deux mg, provoque une néphrocalcinoase dont l'intensité moyenne est sensiblement la même, que les animaux soient sacrifiés au bout de trois ou de cinq jours.

A la troisième journée, la calcémie est augmentée de façon très significative ( $p < 0,01$ ) ; puis elle s'abaisse de manière non significative ( $p < 0,05$ ), demeurant toujours élevée par rapport au témoin, après cinq jours ( $p < 0,01$ ).

La phosphorémie ne varie pas d'une façon significative.

Le produit phosphocalciques s'élève d'une manière très significative au bout de trois jours ( $p < 0,01$ ) ; mais ne diffère pas significativement de celui du témoin à la cinquième journée.

A la troisième journée, la citrémie présente une élévation qui n'est pas significative, et elle redescend au taux du témoin à la cinquième journée.

TABLEAU II

Effet d'une dose orale unique de deux mg de DHT chez des rats ayant subi diverses interventions sur l'appareil thyroparathyroïdien.  
Résultats

GROUPES	NOMBRE	CALCÉMIE (mg/100 ml)	PHOSPHO- RÉMIE (mg/100 ml)	PRODUIT PHOSPHO- CALCIQUE	CITRÉMIE (mg/100 ml)	CALCIURIE (mg/24 h)	PHOSPHA- TURIE (mg/24 h)	NÉPHROCAL- CINOSE (degré)
Témoins . . . . .	31	9,926 ±0,154	8,773 ±0,266	86,878 ±2,789	4,846 ±0,267	0,245 ±0,053	3,675 ±1,333	—
DHT seul 5 jours . . .	14	12,133 ±0,665	8,100 ±0,298	96,064 ±7,037	4,328 ±0,346	1,747 ±0,558	3,500 ±0,953	0,507 ±0,093
SX + DHT 5 jours . . .	4	12,150	9,900	120,285	10,600	2,055	9,600	1,125 ±0,239
PX + DHT 5 jours . . .	8	14,333 ±0,779	8,725 ±1,018	127,972 ±10,971	6,700 ±0,645	2,263 ±0,360	6,250 ±1,977	0,537 ±0,114
DHT seul 3 jours . . .	14	13,384 ±0,495	10,333 ±0,654	140,338 ±8,164	5,940 ±0,756	—	—	0,550 ±0,167
PX + DHT 3 jours . . .	8	14,487 ±0,647	8,900 ±0,474	128,022 ±4,958	7,775 ±0,728	—	—	0,462 ±0,037
TPX + DHT 3 jours . . . . .	10	9,437 ±1,083	18,820 ±2,617	173,826 ±19,444	3,850	—	—	1,720 ±0,332
TPX + TH + DHT 3 jours . . . . .	10	10,700 ±0,911	20,575 ±2,487	213,415 ±17,786	4,2	—	—	1,970 ±0,348
TPX + Pg + DHT 3 jours après . . . . .	7	11,142 ±0,851	13,333 ±2,224	144,947 ±15,958	2,666 ±0,841	—	—	1,957 ±0,449

La phosphaturie n'est pas significativement modifiée mais l'augmentation de la calciurie au cinquième jour est significative ( $p < 0,01$ ).

### 2. Effet de la splénectomie :

La splénectomie augmente l'intensité de la néphrocalcinose au DHT d'une manière tout juste significative ( $p < 0,05$ ).

Elle ne paraît pas avoir d'effet sur la calcémie des animaux traités au DHT ; elle augmente peut-être la phosphorémie et le produit phosphocalcique mais le nombre des dosages est insuffisant pour pouvoir se prononcer, de même que sur l'augmentation notable de la citrémie qui devra être confirmée.

L'hypercalciurie n'est pas modifiée et il est difficile d'attribuer une signification à l'augmentation de la phosphaturie.

### 3. Effet de la parathyroïdectomie :

La parathyroïdectomie chirurgicale n'augmente pas significativement l'intensité de la néphrocalcinose au DHT. En effet, cette néphrocalcinose est identique au bout de trois ou cinq jours et ne diffère pas significativement des animaux non opérés.

L'élévation de la calcémie, comparable à celle des animaux non opérés au bout de trois jours, persiste au même niveau au bout de cinq jours, différant alors d'une manière significative ( $p < 0,05$ ) de celle des animaux traités non opérés.

La phosphaturie n'est pas modifiée et elle reste comparable à celle des témoins.

Le produit phosphocalcique s'élève de la même manière que chez les non opérés après trois jours, mais il demeure élevé après le cinquième jour différant alors d'une manière significative de celui des non opérés ( $p < 0,05$ ).

La citrémie n'est pas significativement différente de celle des rats traités non opérés au troisième jour, mais elle reste élevée au cinquième jour d'une manière significative ( $p < 0,05$ ).

La phosphaturie et la calciurie ne diffèrent pas de celles des non opérés, celles-ci présentant le même degré d'élévation.

### 4. Effet de la thyroparathyroïdectomie :

La thyroparathyroïdectomie détermine une aggravation significative de la néphrocalcinose au DHT par rapport aux non opérés et aux parathyroïdectomisés ( $p < 0,01$ ).

Elle semble empêcher l'élévation de la calcémie due au DHT, ( $p < 0,01$ ), elle élève la phosphorémie de façon très significative ( $p < 0,01$ ). Malgré l'absence d'hypercalcémie, le produit phosphocalcique se trouve significativement plus élevé que chez les animaux non opérés ou parathyroïdectomisés ( $p < 0,01$ ).

La citrémie est significativement plus basse que chez les animaux traités des groupes précédents ( $p < 0,01$ ) sans que l'on puisse dire qu'elle soit abaissée significativement par rapport aux témoins non traités.

L'autogreffe de la parathyroïde ou l'administration de thyroxine ne modifient pas l'effet de la thyroparathyroïdectomie, sauf en ce qui concerne la phosphatémie qui est moins élevée chez les animaux ayant subi une autogreffe de parathyroïde.

### 5. Etude des corrélations :

A partir de nos expériences sur l'intoxication aiguë par le DHT, nous avons étudié, comme pour l'intoxication chronique à la vitamine D, la possibilité d'établir des corrélations entre l'intensité de la néphrocalcinose et les données humorales.

Plusieurs corrélations ont ainsi pu être établies, en utilisant les taux en mg pour 100 ml de la calcémie, de la phosphorémie et de la citrémie d'une part, et, d'autre part, la racine carrée du chiffre arbitraire indiquant le degré de néphrocalcinose constaté. En raison du fait que les dosages sauf celui du calcium, ont été le plus souvent effectués sur des sangs groupés de deux ou plusieurs animaux pour des nécessités techniques, nous avons préféré établir ces corrélations à partir de moyennes obtenues pour chaque groupe expérimental.

a) *Corrélation entre la néphrocalcinose et la calcémie.* Une corrélation inverse, d'excellente probabilité ( $r = -0,856$ ,  $p < 0,01$ ,  $DL = 6$ ) a pu être

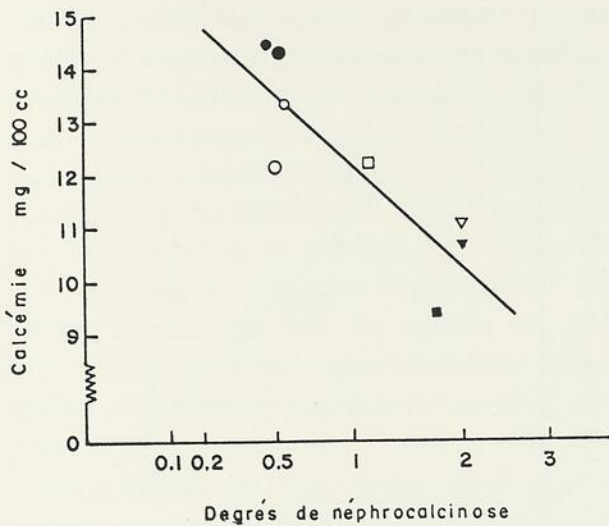


Figure 2. — Intoxication aiguë au DHT chez le rat.

Corrélation entre la calcémie et la néphrocalcinose (par groupes expérimentaux). L'équation est la suivante:  $y = -4,690 \log. x + 16,937$   
( $r = -0,856$ ;  $p < 0,01$ ).

établie entre la calcémie et le degré de néphrocalcinose (figure 2). Dans ce cas, étant donné que la plupart des dosages de la calcémie ont pu être effectuée individuellement, il a été possible d'établir également une telle corrélation avec la même probabilité satisfaisante ( $r = -0,678$ ,  $p < 0,01$ ,  $DL = 60$ ) en partant des données individuelles.

L'examen de la figure 3 nous permet de constater que cette corrélation inverse existe indépendamment du fait que les animaux aient été opérés ou non, puisque si nous divisons les points en deux groupes séparés par une verticale partant du degré un de néphrocalcinose, verticale qui peut être considérée comme la frontière entre les calcémies hautes (à gauche) et relativement basses (à droite), nous trouvons à droite deux animaux non opérés, parmi une grande majorité de thyroparathyroïdectomisés et, d'autre part, nous trouvons six thyroparathyroïdectomisés dans la partie gauche où se trouvent groupés la majorité des animaux non opérés.

b) *Corrélation entre la néphrocalcinose et la phosphorémie.* La figure 4 montre qu'il existe également une corrélation, cette fois-ci directe entre la phosphorémie et le degré de la néphrocalcinose

avec une probabilité très significative ( $r = 0,850$ ,  $p < 0,01$ ,  $DL = 6$ ).

c) *Corrélation entre la citrémie et le degré de néphrocalcinose.* Il n'est pas possible d'établir une corrélation avec un degré de probabilité satisfaisant pour tous les groupes expérimentaux.

Cependant, si l'on ne considère que les groupes d'animaux sacrifiés trois jours après administration de DHT, il est possible d'établir une corrélation inverse entre la citrémie et la néphrocalcinose avec une probabilité satisfaisante ( $r = -0,927$ ,  $p < 0,05$ ,  $DL = 3$ ) qui permet de tracer la droite de régression à la figure 5.

d) *Corrélation entre le produit phosphocalcique et le degré de néphrocalcinose.* Il existe une corrélation directe (figure 6) entre le produit phosphocalcique du sang et le degré de la néphrocalcinose avec une probabilité satisfaisante ( $r = 0,734$ ,  $p < 0,05$ ,  $DL = 6$ ) comme dans l'intoxication

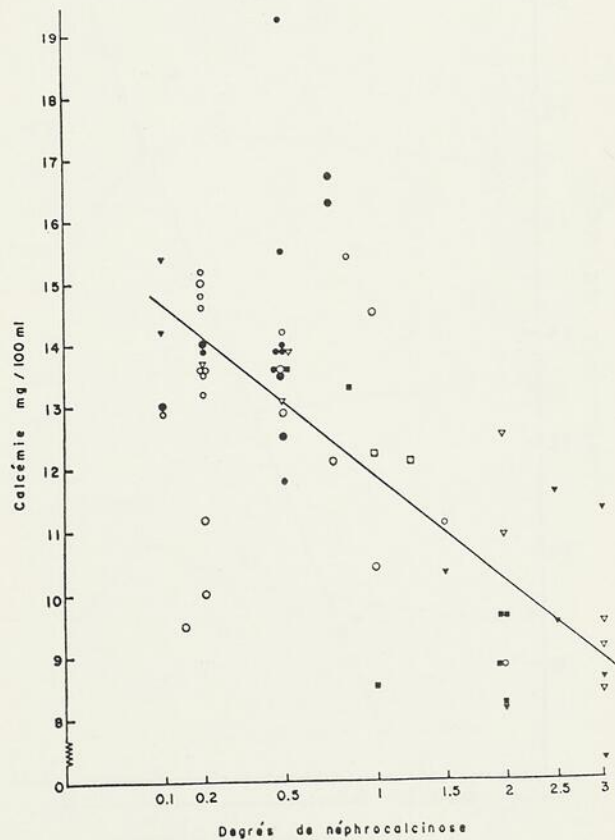


Figure 3. — Intoxication aiguë au DHT chez le rat.

Corrélation entre la calcémie et le degré de néphrocalcinose (par individus). L'équation est la suivante:  $y = -4,111 \log. x + 15,995$   
( $r = -0,678$ ;  $p < 0,01$ ).

chronique à la vitamine D chez le lapin et chez le rat.

Cependant, il nous a paru possible d'améliorer cette dernière corrélation en divisant le produit phosphocalcique du sang par la citrémie. La figure 7 montre que dans ces conditions on obtient une corrélation beaucoup plus significative ( $r=0,849$ ,  $p<0,01$ ,  $DL=6$ ) et que sept points sur huit doivent être considérés comme alignés. Le groupe aberrant est celui des animaux splénectomisés sacrifiés cinq jours après administration de DHT, pour lesquels nous ne disposons que de deux dosages d'acide citrique dont l'un a donné un résultat particulièrement élevé, ce qui, nous pensons, peut nous permettre de ne pas en tenir compte jusqu'à plus amples informations dans l'établissement de la droite de corrélation.

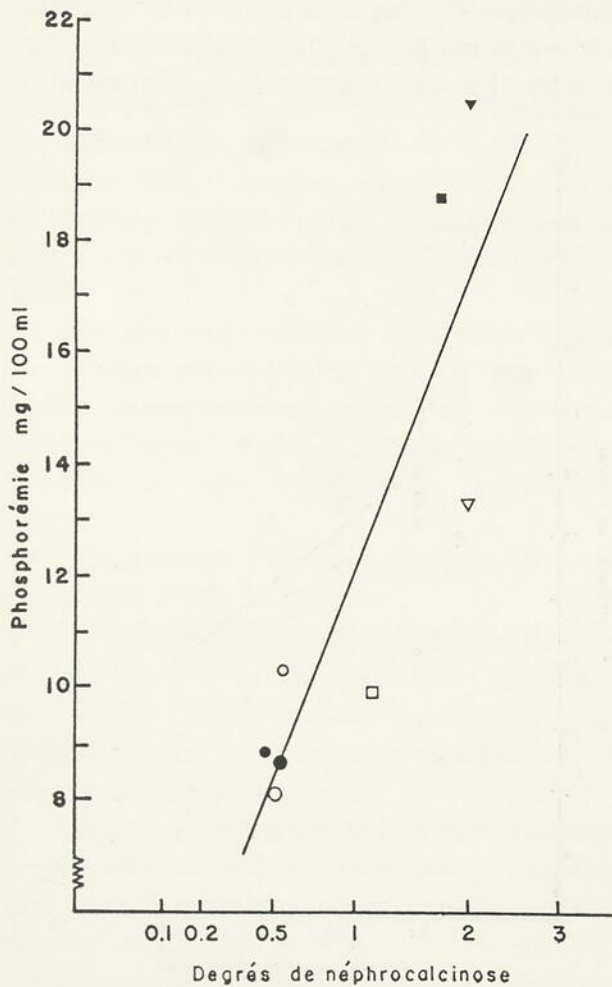


Figure 4. — Intoxication aiguë au DHT chez le rat.

Corrélation entre la phosphorémie et le degré de néphrocalcinose. L'équation est la suivante:  $y = 12,668 \log. x - 0,400$  ( $p = 0,850$ ;  $p < 0,01$ ).

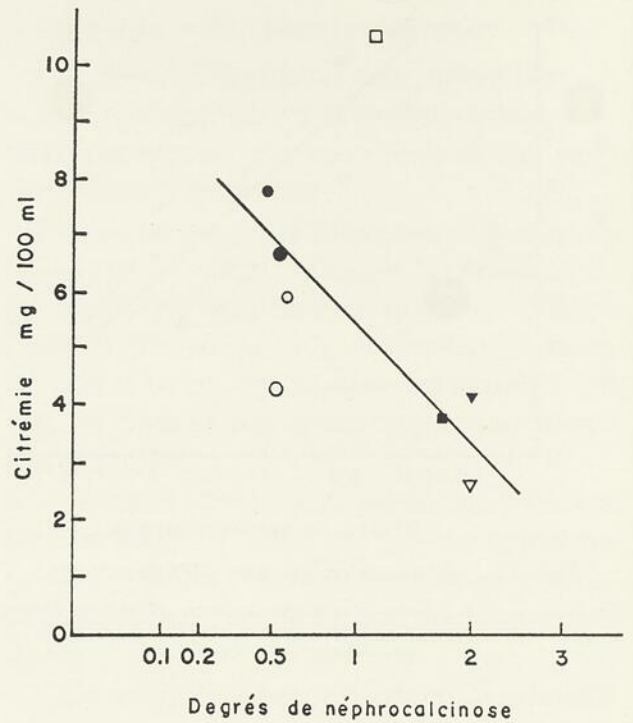


Figure 5. — Intoxication aiguë au DHT chez le rat.

Corrélation entre la citrémie et le degré de néphrocalcinose. Pour tous les groupes:  $r = -0,460$  ( $p > 0,05$ ). Pour les groupes d'animaux sacrifiés trois jours après traitement:  $y = -5,090 \log. x + 10,524$  ( $p = -0,927$ ;  $p < 0,05$ ).

ÉVOLUTION DE LA CALCÉMIE, DE LA PHOSPHORÉMIE ET DE LA CITRÉMIE CHEZ LE RAT APRÈS L'ADMINISTRATION D'UNE DOSE ORALE UNIQUE DE DEUX MG DE DHT

En complément de l'expérience précédente, nous avons cherché à connaître le comportement du calcium, du phosphore et de l'acide citrique sanguin, un et deux jours après l'administration de DHT, de façon à mieux apprécier les résultats obtenus au bout de trois et cinq jours. Avec ces nouvelles données ajoutées à celles précédemment obtenues, les moyennes indiquées dans le tableau III nous ont permis d'établir une courbe de l'évolution de ces composants humoraux (figure 8) qui demanderait certainement à être approfondie et complétée.

Cependant, on peut déjà en déduire très vraisemblablement que l'action du DHT se fait sentir dès les premières vingt-quatre heures en élevant notablement la calcémie et la citrémie; la phosphorémie ne s'élevant pas significativement et le

produit phosphocalcique étant cependant très notablement augmenté. Deux jours après l'administration de DHT, les taux des substances étudiées se maintiennent au même niveau, puis ils redescendent à partir du troisième jour où l'acide citrique se trouve déjà à avoir atteint presque le taux de départ et se normalise au cinquième jour ; il en est de même pour le phosphore. Par contre, la chute du taux du calcium est plus lente et son élévation, comme nous l'avons déjà signalée, reste encore significative au cinquième jour.

Sur le tableau III, nous avons ajouté, pour le troisième jour et le cinquième jour, les données obtenues chez les rats parathyroïdectomisés, traités de façon à montrer la persistance chez ces animaux du taux élevé du calcium et de l'acide citrique sanguins, de même que du produit phosphocalcique.

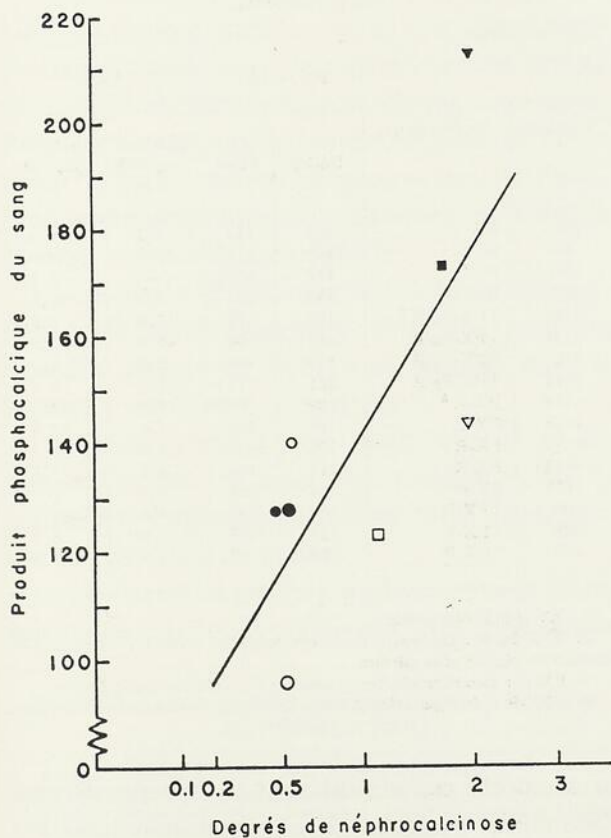


Figure 6. — Intoxication aiguë au DHT chez le rat.

Corrélation entre le produit phosphocalcique du sang et le degré de néphrocalcinose. L'équation est la suivante:  $y = 81,473 \log. x + 61,200$  ( $p = 0,734$ ;  $p < 0,05$ ).

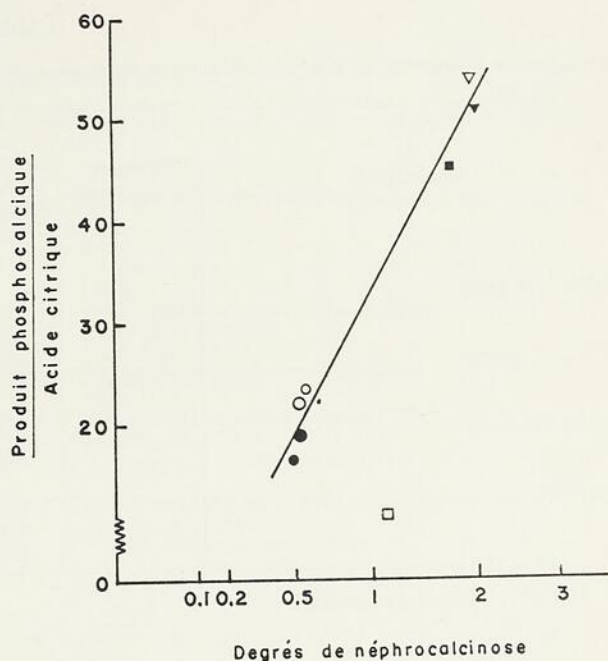


Figure 7. — Intoxication aiguë au DHT chez le rat.

Corrélation entre le quotient: produit phosphocalcique et le degré de néphrocalcinose. L'équation est la suivante:  $y = 46,085 \log. x - 12,866$  le groupe SX-DHT étant éliminé ( $p = 0,849$ ;  $p < 0,01$  pour tous les groupes).

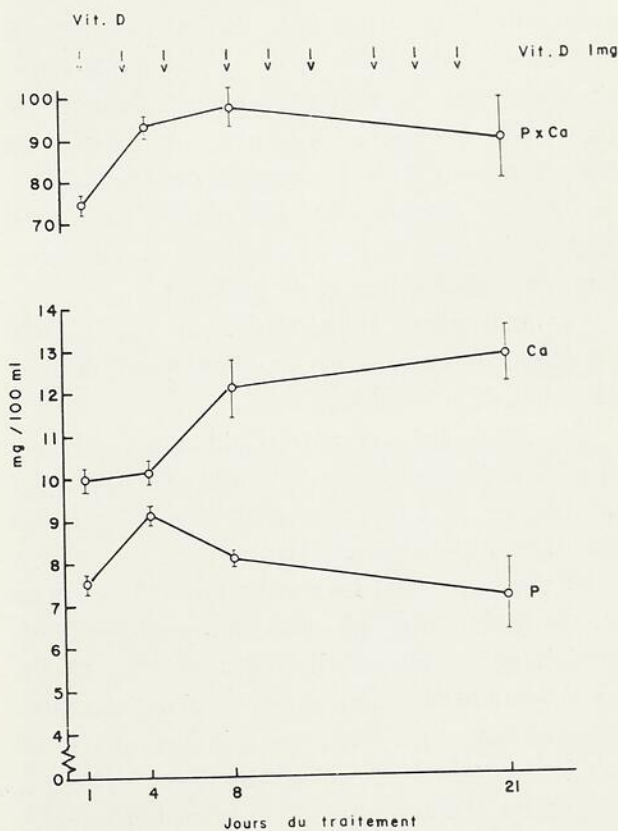


Figure 8. — Intoxication aiguë au DHT chez le rat.

Évolution de la calcémie, de la phosphorémie et de la citrémie à la suite de l'administration per os d'une dose unique de deux mg de DHT.

TABLEAU III

Evolution de la calcémie, de la phosphorémie et de la citrémie chez le rat après l'administration d'une dose unique de deux mg de DHT

GROUPES	NOMBRE D'ANIMAUX	CALCIUM SANGUIN (mg/100 ml)	PHOSPHORE SANGUIN (mg/100 ml)	PRODUIT PHOSPHO-CALCIQUE	CITRÉMIE (mg/100 ml)
DHT <sup>1</sup> (1 jour) .....	4	13,35 ±1,054	10,15	135,95	8,25
DHT (2 jours) .....	4	14,50 ±1,280	10,55	149,51	8,05
DHT (3 jours) .....	14	13,384 ±0,485	10,333 ±0,654	140,338 ±8,164	5,940 ±0,756
DHT (5 jours) .....	14	12,133 ±0,665	8,100 ±0,298	85,064 ±7,037	4,328 ±0,346

1. DHT : dihydrotachystérol.

ÉTUDE DU COMPORTEMENT DES AUTOGREFFES  
INTRASPLÉNIQUES DE PARATHYROÏDE

Dans le but de contrôler l'efficacité des autogreffes de la parathyroïde, nous avons organisé une expérience accessoire où des animaux parathyroïdectomisés, thyroparathyroïdectomisés et thyroparathyroïdectomisés avec autogreffe de parathyroïde ont été comparés à des témoins.

Tous ces animaux ont été soumis au régime sans calcium, de façon à accentuer les variations humorales du calcium et du phosphore.

Les animaux ont été sacrifiés quatre jours après l'opération et les résultats des dosages sont exposés en détail dans le tableau IV.

Du fait du petit nombre d'animaux de chaque groupe et de comportements individuels un peu inattendus, il n'est pas possible d'obtenir des résultats statistiquement significatifs.

En effet, l'examen des résultats individuels nous montre qu'un des animaux thyroparathyroïdectomisés et un des parathyroïdectomisés ont conservé des taux de calcium et de phosphore normaux.

Cependant, tous les autres animaux opérés ont manifesté une baisse considérable de leur calcémie, corrélative d'une hausse de la phosphorémie.

Chez les quatre animaux thyroparathyroïdectomisés avec autogreffe de parathyroïde, un seul

TABLEAU IV

Etude du comportement des autogreffes intraspléniques de parathyroïde

NUMÉRO	TRAITEMENT	POIDS (g)		SANG	
		Initial	Final	Calcium (mg/100 ml)	Phosphore (mg/100 ml)
(51)	R <sup>1</sup>	122	123	9,3	9,3
(46)	R	109	112	10,2	9,0
(49)	R	117	105	—	9,5
(57)	R	139	135	7,8	11,3
2160	TPX-Pg-R <sup>2</sup>	108	110	10,6	8,0
2161	TPX-Pg-R.	115	106	5,9	12,0
2162	TPX-Pg-R.	130	134	9,9	8,2
2163	TPX-Pg-R	125	123	9,1	9,7
2156	PX-R <sup>3</sup>	109	98	5,2	13,9
2158	PX-R	108	105	5,1	12,8
2159	PX-R	102	90	4,5	15,5
2157	PX-R	124	110	6,5	11,2
2155	PX-R	114	104	9,8	—
(45)	TPX-R <sup>4</sup>	109	97	4,6	11,5
(60)	TPX-R	129	135	11,6	6,2
(63)	TPX-R	123	107	4,9	19,5

1. R : régime sans calcium.

2. TPX-Pg-R : thyroparathyroïdectomie avec greffe intrasplénique associée d'un régime sans calcium.

3. PX-R : parathyroïdectomie associée à un régime sans calcium.

4. TPX-R : thyroparathyroïdectomie associée à un régime sans calcium.

se comporte comme un animal thyroparathyroïdectomisé, les trois autres ayant maintenu des taux de calcium et de phosphore normaux.

Il semble donc bien que l'on ait une probabilité appréciable d'efficacité des autogreffes, au moins

TABLEAU V

Survie des greffes parathyroïdiennes

NOS	TRAITEMENT	TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS L'IMPLANTATION (jours)	CALCÉMIE AU SACRIFICE (mg/100 ml)	ÉTAT DE CONSERVATION DU GREFFON PARATHYROÏDIEN
2160 } 2161 } 2162 } 2163 }	Pas de traitement . . . . .	3	9,6 4,9 8,9 8,1	Apparence histologique presque normale En voie de résorption Non retrouvé En prolifération (nombreuses mitoses)
2184 } 2183 } 2185 }	DHT trois jours avant le sacrifice . . . Sacrifice . . . . .	8	8,4 13,7 12,5	Apparence histologique normale En voie de résorption Apparence histologique normale
2218 } 2220 } 2219 } 221 } 2217 }	DHT trois jours avant le sacrifice . . .	5	10,9 13,9 9,1 9,5 —	Apparence histologique presque normale En voie de résorption avancée Apparence histologique normale Apparence presque normale avec les zones de résorption Apparemment résorbé

pendant le temps court pendant lequel nous procédons aux expériences.

D'autre part, elle attire l'attention sur la possibilité du comportement anormal d'animaux parathyroïdectomisés ou thyroparathyroïdectomisés dont le métabolisme phosphocalcique reste apparemment normal, probablement en raison de l'existence de parathyroïdes accessoires dont la distribution topographique est extrêmement variable et rend le contrôle très difficile.

Les résultats de l'examen histologique des greffons pour cette expérience ainsi que pour les animaux soumis au DHT sont résumés dans le tableau V et illustrés à la figure 9.

On peut constater que, dans l'ensemble, ces autogreffes ont été assez bien réussies et que le traitement hypercalcémiant au DHT n'entrave pas la croissance du greffon.

Cette étude des greffes parathyroïdiennes intraspléniques mériterait d'ailleurs d'être approfondie

mais elle devrait alors faire l'objet d'un travail spécial en dehors du sujet qui nous préoccupe ici.

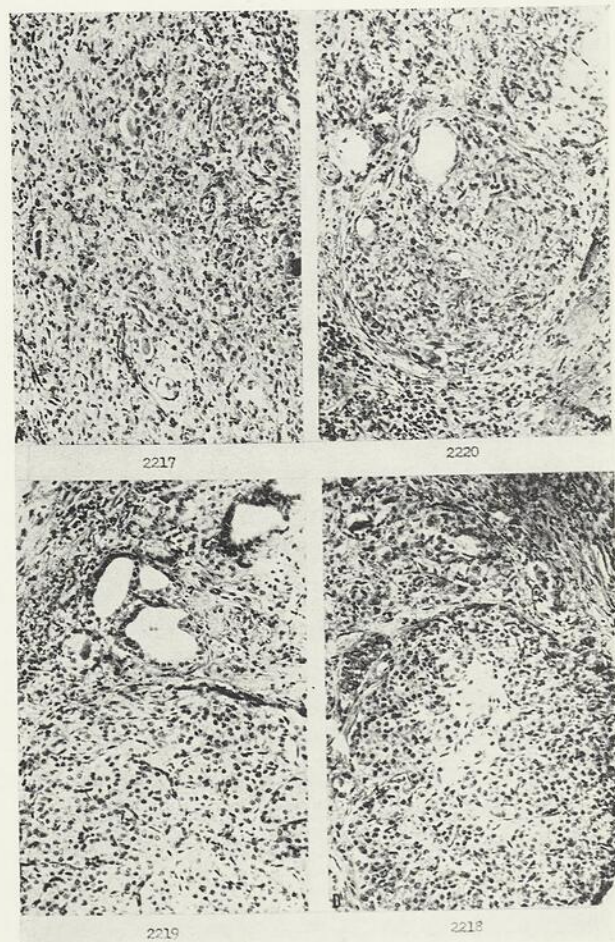


Figure 9. — Autogreffes intraspléniques de parathyroïdes (× 150).

- a) rat 2217: greffon de 5 jours, prélevé 3 jours après l'administration de 2 mg de dihydrotachystérol. Résorption presque complète;
- b) rat 2220: greffon de 5 jours prélevé 3 jours après l'administration de 2 mg de dihydrotachystérol. Involution caractérisée par de la nécrose cellulaire, de la sclérose et des formations kystiques;
- c) rat 2219: greffon de 5 jours prélevé 3 jours après l'administration de 2 mg de dihydrotachystérol. Bonne conservation de la parathyroïde avec involution du tissu thyroïdien adjacent (en haut);
- d) rat 2218: greffon de 5 jours, prélevé 3 jours après l'administration orale de 2 mg de dihydrotachystérol. Bonne conservation de la parathyroïde malgré quelques zones de fibrose.

## DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les résultats obtenues dans ces dernières séries d'expériences sont beaucoup plus précis que ceux recueillis au cours des expériences précédentes, où la néphrocalcinose était provoquée par une intoxication chronique à la vitamine D.

Il ressort en effet que : l'administration *per os* d'une dose unique de deux mg de déhydrotachystérol (DHT) au rat provoque l'apparition d'une néphrocalcinose certaine trois jours après le traitement et persistant au cinquième jour.

Cette néphrocalcinose s'accompagne d'une hypercalcémie sans hyperphosphaturie, et d'une hypercalciurie sans hyperphosphorémie, et d'une augmentation transitoire de la citrémie. Le produit phosphocalcique du sang s'élève au-dessus de 100.

La parathyroïdectomie pure n'aggrave pas l'état de néphrocalcinose provoquée dans ces conditions. Elle prolonge cependant l'hypercalcémie et l'hypercitrémie, sans agir sur la phosphorémie. L'élévation du produit phosphocalcique persiste aussi longtemps.

La thyroparathyroïdectomie aggrave considérablement la néphrocalcinose ainsi provoquée. Dans ces conditions, les taux du calcium total et de l'acide citrique du sang restent dans les valeurs limites de la normale, montrant même une tendance à l'abaissement. Mais la phosphorémie s'élève considérablement ainsi que le produit phosphocalcique du sang qui peut dépasser 200.

La recherche de corrélations entre le degré de l'intensité de la néphrocalcinose et les diverses données humorales montre que la néphrocalcinose présente :

1. une corrélation inverse au taux du calcium total du sang ;
2. une corrélation directe avec taux du phosphore inorganique du sang ;
3. une corrélation inverse au taux de l'acide citrique du sang ;
4. une corrélation directe avec le produit phosphocalcique du sang.

La probabilité statistique de cette dernière corrélation peut être considérablement améliorée si l'on divise le produit phosphocalcique par le taux de la citrémie (exprimée en mg pour 100 ml).

Cependant la signification de ces résultats ne peut être discutée qu'après une étude histo-chimique des phénomènes de calcification dans le rein. Cette étude fera l'objet d'un prochain article dans lequel nous envisagerons aussi, de manière synthétique, l'importance du rôle de l'appareil thyroparathyroïdien dans l'évolution de la néphrocalcinose expérimentale à la vitamine D ou à ses dérivés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. GIRARD, G., Contribution à l'étude de l'influence de l'appareil thyroparathyroïdien sur la néphrocalcinose. 1. Effets de l'ablation totale ou partielle de l'appareil thyroparathyroïdien sur la néphrocalcinose à la vitamine D chez le lapin, *Laval méd.*, 37 : 254-275, 1966.
2. GIRARD, G., Contributions à l'étude de l'influence de l'appareil thyroparathyroïdien. 2. Effets de l'ablation totale ou partielle de l'appareil thyroparathyroïdien sur la néphrocalcinose à la vitamine D chez le rat, *Laval méd.*, 37 : 873-881, 1966.
3. MARIER, J. R., et BOULET, M., Direct determination of citric acid in milk with an improved pyridine-acetic anhydride method, *J. Dairy Sci.*, 41 : 1683-1692, 1958.
4. MARIER, S. H., et BOULET, M. A., Direct macrodetermination of calcium in milk (adaptation pour le sérum), *Agricult. Food Chem.*, 4 : 720, 1956.
5. POLLEY, J. R., Canadian J. Research, *Canad. J. Med. Science*, 27 : 265-274, 1949.

## L'ÉQUIPE EN SANTÉ MENTALE.

### RÔLE DU PSYCHIATRE \*

Jules LAMBERT, M. D.,

*surintendant,*

*Hôpital Saint-Michel-Archange, Québec.*

L'éducation et la formation médicales traditionnelles ont toujours mis l'accent sur la relation simple du médecin et de son patient comme la fine pointe du soin et du traitement. Le rôle du personnel paramédical demeurait ainsi dans l'ombre. Il semble que cette situation prévale encore aujourd'hui sinon théoriquement, du moins en pratique. C'est en effet, sur la relation simple patient-médecin que repose encore la psychothérapie, ce qui a pour conséquence pratique une relative dévalorisation des autres influences extérieures à ce noyau du traitement.

On ne doit pas désormais s'étonner de la surprise des internes et des résidents, à leur premier contact avec l'hôpital psychiatrique, et avec l'équipe clinique là où elle est systématiquement constituée. Pour la même raison, on peut comprendre les résistances au travail d'équipe de la part de psychiatres qui ne voient pas très bien, si ce n'est à titre d'adjuvants quelconques, les contributions de psychologues, de travailleurs sociaux, d'infirmières, de moniteurs, d'éducateurs spécialisés, etc. On aurait tort d'y voir une opposition des personnalités ou des disciplines ou encore une dévalorisation volontaire des autres membres de l'équipe de la part des psychiatres. C'est là, bien au contraire, un legs historique indubitable dont l'origine se situe sur deux plans. A un premier plan, comme nous l'avons souligné, la difficulté réside dans la formation intellectuelle ou théorique même du jeune médecin. On n'a pas à se cacher, dans le passé, l'absence d'ouverture systématique aux autres disciplines dans l'ensei-

gnement formel de la médecine. Ainsi, il n'est pas rare de trouver chez un jeune médecin résident en psychiatrie, une scission profonde entre la médecine qu'il pratique et l'univers sociologique dans lequel s'inscrit cette pratique. Bien sûr, il existe dans la majorité des cas une curiosité face à la psychanalyse, à la sociologie, à l'histoire, à l'anthropologie, etc. A l'inverse et corrélativement, cette curiosité, bien souvent, ne se traduit pas en souci de connaissance véritable.

Bref, le résident ou l'interne en formation psychiatrique, ne voit pas toujours très bien pourquoi il s'inquiéterait outre mesure des relations possibles qu'il entretiendrait avec le sociologue, le psychologue ou le travailleur social, quand la psychopharmacologie, par exemple, veut lui donner l'assurance des effets immédiats de son intervention auprès du patient. Les remises en question de ses possibilités et de ses limites sont sur ce plan particulièrement onéreuses.

On s'excusera volontiers ici, en invoquant le trop grand nombre de patients à voir, la nécessité d'une intervention rapide ; ou encore on se rattachera, sur un second plan, à une conception bien particulière des apports des autres disciplines, à la psychiatrie et au traitement du malade.

Il n'est pas rare de constater chez les jeunes médecins résidents, une incompréhension quand ce n'est une dévalorisation du travail des membres des autres disciplines. Elle résiderait dans une formule simple plus ou moins avouée : ce patient est « mon patient » ; c'est moi qui le traite et qui le guérit. Le psychologue le « mesure », le travailleur social s'occupe de sa famille, l'infirmière le nourrit de médicaments, l'hospitalière en prend

\* Communication à la Première conférence sur l'Équipe de santé mentale, tenue à Québec en novembre 1964.

soin, le moniteur l'amuse, l'ergothérapeute le distrait et le sociologue les regarde faire. Cette perception partielle et restrictive du travail d'équipe va quelquefois plus loin. Malgré tout le ridicule qui apparaît dans ces idéologies, il se trouve même des psychiatres qui s'inquiètent de ce qu'un jour, la psychiatrie ne serait plus « l'affaire des psychiatres », mais celle du psychologue ou du travailleur social. Le *credo* d'une telle conception c'est le *si vis pacem, para bellum*. Mais qu'advient-il dès lors, de la polyvalence du traitement, de son extension.

Si l'on veut définir positivement ce qu'est l'Équipe psychiatrique, on doit s'interroger sur ce qui en a favorisé l'émergence, du moins, dans nos hôpitaux psychiatriques.

Si l'on peut retrouver dans la définition même de la psychiatrie, comme science, la présence de concepts appartenant à diverses disciplines, c'est qu'une multitude de disciplines, sociologie, psychologie, etc., ont participé à son élaboration. Or le fait que ces disciplines soient entrées plus tard dans les institutions psychiatriques, ne vient pas infirmer leur nécessité en ce domaine, mais ne fait que nous signifier une situation historique particulière qu'on a maintenant dépassée.

Il n'était en effet guère possible, pour des disciplines fondant essentiellement leur action sur le dialogue, d'exercer une action efficace dans nos hôpitaux, avant l'introduction des chimiothérapies et l'amélioration des traitements psychiatriques, qui, en stabilisant le comportement des patients, ouvre les portes à l'établissement d'un dialogue plus profond aux psychothérapies, aux sociothérapies et met l'accent sur la réhabilitation.

L'acte psychiatrique ne saurait se définir uniquement par une intervention majeure du psychiatre et des interventions mineures des autres disciplines. L'acte psychiatrique est une entreprise globale de réhabilitation. Les contributions des diverses disciplines de l'équipe, sont autant de chances que l'on offre au patient pour cette réhabilitation.

Dans cette optique, et dans cette optique seulement, on a des chances que l'équipe soit autre chose qu'une entité factice mais qu'elle soit le

lieu privilégié du dialogue, de ce même dialogue dont on veut rendre la possibilité aux malades.

#### *Rôle du psychiatre :*

On comprendra que, dans cette optique, nous sommes loin d'enlever au psychiatre des responsabilités, mais qu'il lui en incombe de nouvelles. Si le malade demeure toujours le malade du médecin psychiatre, il devient aussi le centre des préoccupations d'une équipe de travailleurs scientifiques.

Si le psychiatre a la responsabilité du diagnostic, l'équipe a celle d'éclairer de sa discussion le diagnostic, c'est-à-dire, le processus de connaissance par lequel on peut en arriver à poser ce diagnostic.

Le psychiatre, en raison peut-être de la responsabilité personnelle qu'il a envers son malade, est appelé à être l'animateur de l'équipe, et ce n'est en effet, que lorsque la symptomalogie est établie que peuvent être discutés les modes d'intervention de chacun des membres de l'équipe. Le psychiatre a aussi la responsabilité globale de l'élaboration du traitement. Or la définition du traitement global du patient, ne saurait plus être que médical. Il faudrait que dans l'élaboration de ce traitement soient prévues et précisées la démarche et les formes que prendra l'intervention de tous les membres de l'équipe, autant de l'infirmière que de l'ergothérapeute ou des moniteurs d'occupation.

S'il appartient aux diverses disciplines des secteurs privilégiés d'action, on doit toujours se rappeler que ce ne sont que des secteurs et qu'une tentative de l'une ou l'autre de ces disciplines pour s'ériger en discipline de synthèse à l'exclusion des autres disciplines, se ferait toujours au détriment du traitement comme tel, et par voie de conséquence, au détriment du malade.

En somme, si chacun des membres de l'équipe a un secteur d'activité propre, son action se trouve intégrée à l'intérieur du traitement global à poursuivre.

Si l'on garde en vue le but à atteindre qui est celui de collaborer chacun dans son champ d'action à l'œuvre de réhabilitation du patient, on risque moins que s'établissent des conflits de disciplines qu'une saine émulation propice à la recherche.

**PHYSIOLOGIE ET MÉTABOLISME  
DE LA FIBRE MUSCULAIRE \***

Denys JOBIN,<sup>1</sup> F. R. C. P. (C),  
et Paul-André LACHANCE,<sup>2</sup> F. R. C. P. (C).

NOTES PRÉLIMINAIRES

Avant d'aborder le sujet qui nous intéresse, nous aimerions d'abord souligner quelques points importants :

1. Ce travail ne s'est pas donné pour but de décrire en détail l'ensemble des phénomènes chimiques qui surviennent à l'intérieur de la cellule musculaire. Nous nous sommes efforcés plutôt de faire ressortir les grandes lignes des mécanismes de l'activité du muscle.

Malgré l'effort que nous avons fait pour donner une vision synthétique du chimisme cellulaire, il vous sera facile de constater la complexité du problème. Ce problème, malgré l'avènement du microscope électronique, recèle à l'heure actuelle plusieurs inconnus, comme nous le verrons plus loin ;

2. En second lieu, à cause de l'ampleur du sujet et du peu de temps qui nous est alloué, nous avons cru bon de limiter notre étude à celle du fonctionnement de la fibre musculaire striée ; c'est d'ailleurs celle qui a été le plus étudié par les chercheurs modernes ;

3. Enfin, pour les mêmes raisons, vous comprendrez facilement qu'il nous arrivera d'énoncer certaines théories de base sans même essayer d'en faire la preuve.

INTRODUCTION

Pour bien comprendre les principes qui régissent la physiologie musculaire, il convient de rappeler ici les principales fonctions de la fibre musculaire striée.

Le muscle est avant tout et premièrement, un organe d'exécution. Il est un instrument qui obéit à des centres supérieurs. Il transforme des influx nerveux en mouvement par sa contraction isotonique ou isométrique.

De ce rôle fondamental d'exécution découleront les principales caractéristiques de la fibre musculaire. Nous verrons, d'autre part, que les autres fonctions dévolues au muscle lui viendront par voie de conséquence, telles sont :

1. Le rôle d'emmagasinage ;
2. Le rôle thermorégulateur ;
3. Le rôle d'activateur de la circulation sanguine.

Comme élément moteur par lequel l'être vivant agit et se meut, le muscle peut être considéré comme un transformateur d'énergie. Nous verrons que les réserves chimiques qu'il contient, seront transformées en énergie mécanique par une foule de réactions enzymatiques et thermogéniques amorcées par l'influx nerveux moteur.

Il est bon de rappeler que la physiologie et le métabolisme de la fibre musculaire ne sont pas autonomes. L'existence d'une interdépendance étroite entre les phénomènes biochimiques et biophysiques du milieu ambiant et ceux de la cellule musculaire ne fait actuellement aucun doute

Ce phénomène d'interdépendance est plus frappant surtout quand nous considérons : a) d'une

\* Reçu pour publication le 18 février 1966.

1. Institut de réhabilitation, Montréal.

2. Chef du Service de médecine physique et de réadaptation fonctionnelle, Hôpital Laval, Québec.

part le couplage neuro-musculaire essentiel à l'activité du muscle ; et, *b*) d'autre part l'énorme influence du milieu ambiant hormonal et ionique sur la fonction motrice.

L'étude du fonctionnement et du chimisme musculaire peut donc difficilement faire abstraction de cet entourage immédiat, de ce contexte essentiel, aux mécanismes que nous voulons étudier. Après un bref rappel anatomique, nous verrons donc successivement : d'abord la biochimie de la contraction musculaire ; en second lieu les mécanismes d'excitation et de transmission neuro-musculaire ; et, enfin, l'influence des variations métaboliques et endocriniennes sur le fonctionnement du muscle.

#### ANATOMIE

Ces dernières années, le microscope électronique a permis une meilleure étude des structures intimes de la fibre musculaire.

Nous verrons donc successivement : *a*) la fibre musculaire prise isolément, c'est-à-dire comme unité anatomique ; *b*) la fibre musculaire considérée sous l'aspect fonctionnel, c'est-à-dire l'unité motrice ; et, enfin, *c*) nous dirons un mot de la plaque myoneurale et des fuseaux musculaires.

##### A. L'UNITÉ ANATOMIQUE (la fibre musculaire) :

La fibre musculaire, selon Hodge (10), peut se définir ainsi : « C'est la plus petite unité contractile rencontrée dans le muscle. Cette unité contractile est entourée d'une membrane qui, en plus de contrôler les échanges avec le milieu ambiant, possède la propriété de transporter les influx électriques nécessaires à la propagation de la contraction musculaire. »

Au point de vue didactique, on a l'habitude de diviser les composants de la fibre musculaire en cinq groupes qui sont : *a*) les enveloppes musculaires : l'*endomysium* et le *perimysium* ; *b*) la membrane sarcoplasmique (ou sarcolemme) et son réticulum sous-endoplasmique ; *c*) le sarcoplasme ; *d*) les myofibrilles ; et *e*) les mitochondries.

##### 1. Les enveloppes musculaires :

*a*) L'*endomysium* est une fine couche de tissu fibroblastique recouvrant la membrane sarcoplasmique de chaque fibre musculaire ;

*b*) Le *perimysium* est un tissu collagène plus lâche servant de ciment entre les fibres musculaires et enveloppant le muscle tout entier.

Ces enveloppes jouent avant tout un rôle de support.

##### 2. La membrane sarcoplasmique et son réticulum sous-endoplasmique :

*a*) Chaque fibre musculaire est recouverte d'une mince membrane : le sarcolemme. Cette enveloppe contient des enzymes et d'autres protéines solubles. Son rôle est double : contrôler les échanges entre la cellule et le milieu ambiant et transporter l'influx électrique qui est à l'origine de la contraction musculaire ;

*b*) Le réticulum sous-endoplasmique est constitué par un réseau d'éléments tubulaires et canaliculaires très bien ordonnés. Le rôle de ce réticulum demeure hypothétique ; il agirait, semble-t-il :

*a*. Dans le transport et la dissémination de certains métabolites impliqués dans la contraction et le relâchement des myofibrilles ;

*β*. Dans la conduction de l'excitation à partir du sarcolemme vers l'intérieur de la fibre musculaire et plus spécialement vers les sarcomères individuels des myofibrilles.

##### 3. Le sarcoplasme :

*a*) Le sarcoplasme musculaire est une substance visqueuse qui constitue le milieu intérieur de la cellule. C'est dans ce milieu semi-liquide que l'on trouve en solution : la myoglobine et tous les enzymes nécessaires à l'accomplissement de la glycogénolyse ;

*b*) Dans le sarcoplasme baignent des corps solides :

*a*. Les myofibrilles ;

*β*. Les mitochondries ;

*γ*. Le réticulum sous-endoplasmique ;

*c*) Il convient de retenir que le principal rôle du sarcoplasme est la glycogénolyse.

#### 4. Les myofibrilles :

Ce sont les seuls éléments contractiles du muscle. Comme leur nom l'indique, ils sont de longs filaments protéiques de forme polygonale constitués par la juxtaposition de molécules d'actine et de myosine. Elles contiennent aussi des méromyosines et des tropomyosines qui sont des protéines mal connues.

Ce sont les myofibrilles qui donnent au muscle strié son apparence bigarrée. Les bandes claires et sombres que l'on peut observer à l'examen microscopique sont dues à l'alternance des molécules d'actine et de myosine :

a) Les bandes claires sont dites isotropiques du fait qu'elle réfléchissent uniformément la lumière polarisée ; elles sont constituées principalement de molécules d'actine ;

b) Les bandes foncées anisotropiques sont constituées par les molécules de myosine.

Les myofibrilles, à l'état de relâchement, présentent à l'examen microscopique plusieurs bandes transversales que l'on a nommé conventionnellement bandes : A, I, Z, M et H.

On nomme sarcomère, l'unité contractile contenue entre les deux lignes Z consécutives.

Chaque fibre musculaire contiendrait environ 2 500 myofibrilles.

#### 5. Les mitochondries :

Ce sont de petits corpuscules enveloppés d'un double revêtement qui baignent dans le sarcoplasme.

Elles prennent habituellement une disposition périfibrillaire et on les retrouve surtout au niveau de la ligne I.

Leur rôle fonctionnel est très important ; en effet, les mitochondries sont largement responsables des oxydations et de la production des liens phosphatés à haute énergie. D'ailleurs, tous les enzymes nécessaires à l'accomplissement du cycle de Krebs y sont réunis.

#### B. L'UNITÉ MOTRICE FONCTIONNELLE :

Chaque cellule motrice des cornes antérieures de la moelle possède des prolongements sous forme

de cylindraxes qui se ramifient en cours de route surtout dans leur portion toute distale. Au niveau de la jonction neuro-musculaire, il existe environ 150 filaments originant tous d'une même cellule nerveuse et qui innervent chacun une fibre musculaire différente. L'ensemble des fibres musculaires innervées par une même cellule motrice constitue une unité motrice fonctionnelle.

Au point de vue anatomique, les fibres musculaires d'une même unité motrice ne sont pas toutes situées côte à côte au sein d'un même faisceau musculaire. Elles sont éparpillées par paquets de 10 ou de 20 au milieu de fibres musculaires appartenant à d'autres unités motrices.

L'unité motrice fonctionnelle moyenne comprend donc une cellule nerveuse motrice et de 25 à 150 fibres musculaires qu'elle innerve.

D'ores et déjà, nous pouvons entrevoir l'importance de l'innervation musculaire au point de vue fonctionnel.

Le muscle est innervé par des fibres à myéline qui sont réparties comme suit : 40 pour cent sont des fibres sensibles et 60 pour cent, des fibres motrices :

1. Les fibres sensibles ont une double origine. Elles naissent, d'une part, au niveau de fuseaux musculaires spécialisés dont nous reparlerons dans un instant et, d'autre part, de formations particulières situées dans les tendons, c'est-à-dire, des organes de Golgi. Ces fibres sensibles constituent un relai essentiel de l'arc réflexe sur lequel repose le tonus musculaire. De toutes les cellules musculaires, seules les cellules à gros noyaux, contenues dans les fuseaux musculaires, possèdent une innervation sensitive ;

2. Il existe deux sortes de fibres motrices au point de vue fonctionnel :

a) Les fibres qui forment le relai moteur de l'arc réflexe supportant le tonus musculaire ; elles vont innerver les deux pôles des fuseaux musculaires ;

b) Les fibres destinées à la motricité de la fibre musculaire simple.

Il convient ici de faire un bref rappel anatomique de ces fuseaux musculaires. Ils sont

constitués d'un groupe de 4 à 10 fibres musculaires striées de petit volume, enveloppées d'une couche de tissu collagène. Ces fibres musculaires sont disposées aux deux pôles du fuseau.

A la région équatoriale, il existe un renflement contenant des cellules à gros noyaux. Ce centre est sensible aux variations de tension qu'il subit de la part des fibres musculaires contenues dans les deux pôles.

Il faut dire tout de suite que ce centre nerveux constitue le pôle sensitif de l'arc réflexe supportant le tonus musculaire. Autrement dit, suivant la plus ou moins grande tension subie par ces cellules à gros noyaux, un nombre plus ou moins grand d'influx afférents viendront exciter la moelle épinière et déclencheront une stimulation motrice plus ou moins forte par l'intermédiaire des fibres efférentes.

c) La plaque myoneurale constitue le joint essentiel entre le nerf et le muscle.

Couteaux (5) a démontré, il y a quelques années, que l'axoplasme ne pénétrait pas à l'intérieur du sarcoplasme. L'étude au moyen du microscope électronique lui a permis de découvrir qu'il n'existait en réalité qu'une sorte d'enfouissement des terminaisons nerveuses entre des replis de surface du sarcoplasme. Il n'y a donc pas de pénétration nerveuse à l'intérieur du muscle mais uniquement une juxtaposition neuro-musculaire.

Pour résumer l'anatomie de cet appareil synaptique, il convient de retenir deux principaux points ; a) la notion de la juxtaposition des membranes neuro-musculaires ; et, b) l'existence d'un espace synaptique entre les deux membranes.

Nous pouvons entreprendre maintenant l'étude du métabolisme de la cellule musculaire. Nous parlerons d'abord de la biochimie de la contraction musculaire.

#### BIOCHIMIE DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE

##### *Métabolismes intermédiaires*

Le principal rôle du muscle consiste à transformer de l'énergie chimique en énergie mécani-

que. Nous verrons, en premier lieu, les divers stades de cette transformation.

Puis nous étudierons les transformations qui se produisent aux myofibrilles au cours de la contraction musculaire.

Enfin, nous verrons les cycles de la contraction et du relâchement musculaires.

La principale source d'énergie du muscle provient de la dégradation du glycogène. La transformation du glycogène en adénosinetriphosphate (ATP) se fait en deux phases, soit : a) une phase anaérobie : la glycolyse ; et, b) une phase aérobie : le cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs).

#### A. LA GLYCOLYSE :

##### *1. La phase anaérobie :*

La glycolyse est la transformation anaérobie du glycogène en acide lactique. Cette transformation se fait au cours d'une longue série de réactions chimiques. Les enzymes nécessaires à ces transformations énergétiques sont fournis en totalité par le sarcoplasme où ils existent en solution.

C'est la production de liens phosphatés à haute énergie (ATP) qui constitue le principal apport énergétique au cours de ces transformations. L'oxydation de la glycéraldéhyde-phosphate et de l'acide phospho-énolpyruvique permet la formation de ces liens phosphatés à haute énergie (8 000 calories et plus par molécule-gramme).

Le cycle de la glycogénolyse fournit quatre molécules d'ATP en moyenne.

De récents travaux de Lundsgoard (14) et Fleckenstein *et al.* (8) ont montré qu'au cours de la contraction musculaire prolongée, il y avait disparition complète de ces liens phosphatés (ATP) dans le muscle. A la suite de cette découverte ces auteurs ont conclu que cette substance était le principal comburant utilisé par la fibre musculaire.

L'importance de l'action des vitamines, des ions métalliques et des coenzymes dans le cycle de la glycolyse peut se comparer à celle de l'action enzymatique. Ces substances constituent un lien essentiel entre les produits de l'alimentation,

les métabolismes intermédiaires et la fonction musculaire.

Il est universellement reconnu aujourd'hui que les déficiences vitaminées ont une influence néfaste sur les métabolismes en général.

Les ions métalliques, en particulier les ions  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  et  $K^+$ , ont pour leur part une influence très grande sur la glycolyse. Leur rôle est surtout important au niveau des myofibrilles où ils conditionnent l'excitabilité et la contractilité.

Ils interviennent aussi dans la chaîne des cytochromes au moment des échanges respiratoires.

## 2. La phase aérobie (le cycle de Krebs) :

Jusqu'à maintenant nous avons étudié la dégradation du glycogène en acide lactique au cours du cycle anaérobie. Nous décrivons maintenant rapidement le cycle de Krebs.

Lorsque l'oxygène est présent en quantité suffisante, il n'y a pas d'accumulation d'acide lactique dans l'organisme. Cette substance est partiellement oxydée et partiellement resynthétisée en glycogène au niveau du foie.

Le cycle de Krebs est le cycle de l'oxydation de l'acide pyruvique. Les transformations chimiques que l'on rencontre dans ce cycle, se déroulent au muscle et au foie. Les enzymes nécessaires à cette oxydation sont complètement différents de ceux qui catalysent les réactions de la glycolyse.

Les enzymes activant la glycolyse sont contenus sous forme de solution dans le sarcoplasme. Ceux qui catalysent les réactions du cycle de Krebs sont contenus dans les mitochondries de la fibre musculaire.

Les faits saillants du cycle aérobie sont les suivants :

a) D'abord, l'acide pyruvique est oxydé et décarboxylé pour donner un fragment bicarboné lié à une molécule de coenzyme A, substance contenant du soufre ;

b) Cet acétyl-coenzyme A se combine avec l'acide oxalo-acétique pour donner finalement de l'acide citrique grâce à la réduction de quatre molécules de coenzyme.

Les coenzymes réduits au cours de ces réactions sont finalement oxydés à nouveau par une foule d'échanges intéressant les flavoprotéines et les cytochromes.

Au cours de ce cycle aérobie, 36 molécules d'ATP en moyenne sont formées.

## B. OXYDATION DES ACIDES GRAS :

Autrefois, on croyait que les hydrates de carbone étaient la seule source de comburant musculaire.

On sait maintenant que les acides gras peuvent fournir une grande partie de l'énergie nécessaire au muscle strié.

On sait de plus, que l'oxydation des acides gras par couplage au moyen d'un groupement carboxyle aboutit à la formation du complexe acétyl-coenzyme A.

## LES TRANSFORMATIONS

### NOTÉES AU NIVEAU DES MYOFIBRILLES AU MOMENT DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE

Après avoir esquissé les grandes lignes des processus complexes dans la formation de l'ATP, nous allons maintenant considérer la fibrille musculaire contractile qui doit utiliser ce comburant.

Il existe deux protéines principales dans la myofibrille, ce sont la myosine et l'actine.

### 1. La myosine :

La myosine est une protéine dont le poids moléculaire est de 450 000 et la longueur de 1 600 Å environ.

Elle a la propriété de réagir avec l'ATP et de donner sous l'effet d'une action enzymatique, de l'adénosine diphosphate (ADP) et des phosphates inorganiques.

Cette réaction est activée par la présence de l'ion  $Ca^{++}$  et inhibée par celle de l'ion  $Mg^{++}$ .

Contrairement à ce qui se produit dans le cas de l'actine, la myosine ne présente aucun changement morphologique lors de l'addition d'ATP.

La myosine possède enfin la propriété de s'unir spontanément à l'actine.

### 2. L'actine :

L'actine se rencontre sous deux formes, la forme globulaire et la forme filamenteuse.

La forme globulaire, que l'on appelle l'actine-G, peut s'unir à l'ATP.

Cette union ne se fait cependant pas sans qu'un certain équilibre soit observé. Contrairement à ce qui se passe dans le cas de la molécule de myosine qui peut dégrader une quantité indéfinie d'ATP en ADP, ici l'incorporation d'ATP ne pourra dépasser une certaine limite. Au fur et à mesure qu'il y aura intégration d'ATP dans la molécule d'actine, celle-ci sera transformée de la forme globulaire à la forme filamenteuse. Cette transformation morphologique s'accompagne, d'autre part, d'un gain pondéral et énergétique important. Le poids moléculaire, en effet, passe de 60 000 pour l'actine-G à 300 000 pour l'actine-F. Lorsque la forme globulaire aura été transformée complètement en forme filamenteuse, la dégradation cessera.

Tout ceci revient à dire que l'actine n'utilisera l'ATP qu'uniquement pour prendre sa forme filamenteuse à partir de la forme globulaire.

Il nous faut maintenant considérer les mécanismes de la contraction et du relâchement musculaire.

Il a été démontré par Hanson et Huxley (11) que le complexe actine-myosine ne se rencontrait pas comme tel dans le muscle normal. La myofibrille contient plutôt des filaments isolés d'actine et de myosine à l'état de repos.

Selon ces auteurs (11), la contraction musculaire serait basée sur l'interaction de ces deux filaments protéiques.

Ils ont démontré que si l'on mélangeait *in vitro* des molécules d'actine et de myosine, elles se combinaient entre elles spontanément avec assez de force. Ils ont remarqué de plus qu'en s'unissant, les filaments d'actine et de myosine montraient un raccourcissement important.

D'autre part, en ajoutant au mélange une quantité suffisante d'ATP, ils ont observé une dissolution complète de la molécule d'actine-myosine. Bien plus, jamais ils n'ont pu obtenir l'union des deux molécules en présence d'une certaine concentration en ATP.

Ces auteurs ont cru trouver là l'explication de la contraction et du relâchement musculaires.

Selon eux, l'état de relâchement musculaire serait dû à une dissociation entre les molécules d'actine et de myosine. Cette dissociation serait rendue possible grâce au maintien d'une concentration suffisante d'ATP dans le sarcoplasme, autour de la molécule de myosine. Dès que la concentration d'ATP s'abaisserait à un certain taux, il y aurait immédiatement une union entre la myosine et l'actine ayant comme résultat : la contraction musculaire.

La principale objection que cette théorie rencontrait était la suivante. On affirmait que jamais le muscle ne pourrait produire assez d'ATP pour maintenir une concentration efficace de cette substance autour de la molécule de myosine. On l'a déjà vu, le pouvoir de la myosine à dégrader l'ATP est, en effet, très grand, presque illimité contrairement au pouvoir de l'actine.

C'est le docteur Gergely qui aurait récemment trouvé la solution du problème. Selon lui, il y aurait dans la fibre musculaire un système qui ralentirait l'utilisation de l'ATP par la myosine. Il a nommé ce système le facteur de relâchement musculaire (facteur R). Le système est encore mal connu mais il serait composé de deux éléments :

- a) Un granule microscopique ;
- b) Un facteur dialysable de nature indéterminée.

Ce système serait très sensible aux variations ioniques, et surtout à celles des ions  $Ca^{++}$  et  $Mg^{++}$ . En présence d'ions  $Ca^{++}$ , le système est inhibé ; en l'absence d'ion  $Mg^{++}$ , il ne peut agir.

La contraction musculaire, en définitive, s'expliquerait de la façon suivante : après stimulation nerveuse, la membrane musculaire laisserait pénétrer à l'intérieur de la cellule une certaine quantité d'ions  $Ca^{++}$ . Ces ions auraient pour effet d'inhiber le système de relâchement. Dès lors, la consommation d'ATP par la molécule de myosine augmenterait et le sarcoplasme s'appauvrirait en ATP. Lorsque le taux d'ATP serait rendu assez bas, il y aurait une union spontanée entre la myosine et l'actine avec contraction musculaire subséquente.

A la fin de la contraction, il y aurait une nouvelle migration d'ions  $Ca^{++}$ , cette fois de l'intérieur vers l'extérieur de la fibre musculaire et, en présence d'ions  $Mg^{++}$ , le système de relâchement redeviendrait actif. Le taux de la dégradation de l'ATP par la fibrille diminuerait et il y a aurait à nouveau une accumulation d'ATP dans le sarco-plasme avec dissociation du complexe actine-myosine et relâchement musculaire consécutif.

#### MÉCANISMES D'EXCITATION DE LA FIBRE MUSCULAIRE

Après avoir étudié le fonctionnement intrinsèque de la cellule du muscle, nous devons maintenant aborder le problème de la mise en branle de cette activité. Qu'est-ce qui, en définitive, déclenche les phénomènes énergétiques dans la fibre musculaire ?

C'est la notion d'unité motrice fonctionnelle qui nous permet d'affirmer que l'influx nerveux est à l'origine de cette stimulation.

Nous étudierons donc successivement : a) la nature de l'influx nerveux et de sa propagation ; b) la transmission synaptique au niveau de la plaque myoneurale ; c) le potentiel de repos et le potentiel d'action ; d) le rôle de la membrane postsynaptique (plaque motrice).

##### 1. Caractère de l'influx nerveux :

a) La transmission de l'influx nerveux se fait presque instantanément. Il semble que cela soit dû principalement au fait que cette transmission repose sur la dépolarisation de la membrane cellulaire ;

b) On a récemment démontré que toutes les parties de la cellule nerveuse étaient recouvertes d'une seule et unique membrane : même ses prolongements les plus éloignés. C'est cette membrane qui en se dépolarisant permettrait le transport de l'influx nerveux ;

c) On reconnaît maintenant que l'intérieur de la cellule nerveuse n'a pas de rôle important à jouer dans le transport. Cette partie de la cellule jouerait plutôt un rôle dans le maintien de l'intégrité biochimique et structurale de la cellule ;

d) Sur le plan de la neuro-physiologie, nous pouvons considérer la cellule nerveuse comme un minuscule réservoir contenant une certaine quantité d'ions  $K^+$  et baignant dans un milieu riche en ions  $Na^+$  ;

e) Enfin, une dernière notion importante : rappelons que l'influx nerveux peut être à l'origine de la sécrétion de certaines substances chimiques.

##### 2. La transmission synaptique au niveau de la plaque myoneurale :

Pour mieux saisir le mécanisme de la transmission synaptique, nous décrirons dans l'ordre les phénomènes qui s'y produisent :

a) Après l'invasion des filaments terminaux de l'axone par l'influx de dépolarisation, il se produit dans la cavité synaptique une décharge de molécules d'acétylcholine contenues jusque-là dans l'axoplasme de la fibre nerveuse ;

b) Après avoir rempli la cavité synaptique, ces molécules vont se fixer à certains endroits bien précis de la membrane postsynaptique où il existe des accepteurs d'acétylcholine. Quand les molécules d'acétylcholine se sont fixées sur ces accepteurs, on dit de la membrane postsynaptique qu'elle a été activée ;

c) L'activation de cette membrane va produire d'importants changements dans sa perméabilité sélective. Immédiatement après avoir été activée, la membrane devient perméable à une foule d'ions auxquels elle refusait jusque-là l'entrée (surtout les ions  $Na^+$  et  $Ca^{++}$ ). Il se produit donc une migration ionique importante de part et d'autre de la membrane cellulaire à travers cette plaque activée. Nous verrons plus loin l'importance de cette migration sur le mécanisme de la contraction musculaire ;

d) Cette migration ionique va finalement amener une dépolarisation musculaire et entraîner un potentiel d'action dans la cellule.

##### 3. Le potentiel de repos et le potentiel d'action :

a) Le potentiel de repos. a. Toute cellule musculaire au repos est électriquement négative par rapport au milieu ambiant dans lequel elle se trouve : la différence de potentiel qui existe

entre les deux côtés de la membrane cellulaire est alors de 90 millivolts environ ;

$\beta$ . Ce phénomène peut s'expliquer de la façon suivante : la membrane cellulaire est normalement perméable aux ions  $K^+$  ; mais, d'autre part, elle reste imperméable aux autres ions ; ce qui représente 26 fois plus de  $K^+$  à l'intérieur qu'à l'extérieur de la cellule ;

$\gamma$ . C'est justement cette différence de concentration en ions  $K^+$  d'un côté à l'autre de la membrane cellulaire qui cause une différence de potentiel au repos. Si l'ion  $K^+$  est 26 fois plus concentré à l'intérieur qu'à l'extérieur de la cellule, la diffusion centrifuge de cet ion à travers la membrane cellulaire sera beaucoup plus importante que sa diffusion centripète. Ceci revient à dire qu'il y a un excès d'ions positifs qui sortent de la cellule par rapport à ceux qui y entrent. Voilà où réside l'explication de l'électronégativité cellulaire par rapport au milieu ambiant.

b) *Le potentiel d'action* : a. Si un *stimulus* approprié, qu'il soit électrique, chimique ou mécanique, réussit à amorcer une dépolarisation de la membrane cellulaire, le potentiel de repos sera transformé en potentialité d'action ;

$\beta$ . Cette transformation s'effectue de la façon suivante : sous l'action d'un agent dépolarisant, la membrane cellulaire perd d'abord sa perméabilité sélective et laisse pénétrer à l'intérieur de la cellule certains ions contenus dans le milieu ambiant.

Il se produit donc une importante migration, surtout d'ions  $Na^+$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$ , allant du milieu extérieur vers la cellule. Le gradient de concentration de l'ion  $Na^+$  étant par exemple, de 142 milliéquivalents dans le milieu extracellulaire par rapport à un milliéquivalent dans la cellule, il y aura un fort mouvement de cet ion vers l'intérieur de la cellule.

Ces mouvements d'ions aboutiront finalement à une inversion du potentiel cellulaire de repos qui, de -90 millivolts qu'il était, passera à plus de 120 millivolts à l'action ;

$\gamma$ . L'importance de cette migration ionique revêt dans le muscle un caractère spécial si l'on

se rappelle que l'apparition de l'ion  $Ca^{++}$  en assez grande quantité dans le sarcoplasme provoque l'inhibition du système de relâchement musculaire avec contraction subséquente des myofibrilles par une utilisation accrue d'ATP. Qu'advient-il à la suite de la contraction musculaire ?

$\delta$ . La membrane postsynaptique reprend peu à peu sa perméabilité sélective. Ceci arrive quand les molécules d'acétylcholine qui avaient amené son activation ont diffusé ailleurs ou ont été hydrolysées par la cholinestérase. La fibre musculaire reprendra alors son potentiel de repos par le rétablissement des concentrations ioniques normales.

#### 4. Les rôles fondamentaux de la plaque myoneurale :

a) La plaque myoneurale a sûrement un rôle d'amplification à jouer dans la physiologie neuromusculaire.

Il est maintenant reconnu qu'il n'y a aucune proportion entre l'influx nerveux recueilli par la plaque neurale et celui qui déclenche la dépolarisation du muscle ;

b) Comme toute jonction synaptique, la plaque myoneurale a de plus un certain rôle d'intégration à jouer, c'est-à-dire, qu'à son niveau sont choisis les influx destinés à la fibre motrice ;

c) Quelques notions sur la pharmacodynamie de la plaque myoneurale sont de toute première importance en clinique humaine. Qu'il suffise de mentionner que :

$\alpha$ . Le curare bloquerait la réception de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique ;

$\beta$ . La prostigmine se combinerait avec la cholinestérase et en inhiberait l'action ;

$\gamma$ . Enfin, la toxine botulinique semblerait empêcher la libération d'acétylcholine à partir des terminaisons nerveuses.

#### INFLUENCES DES VARIATIONS MÉTABOLIQUES, IONIQUES ET ENDOCRINIENNES SUR LA FIBRE MUSCULAIRE

Cette influence du milieu ambiant peut difficilement être appréciée en physiologie humaine.

C'est surtout en présence de déséquilibres pathologiques qu'il sera possible de réaliser les répercussions néfastes de telles perturbations sur le fonctionnement du muscle.

Une étude fort intéressante a été faite ces dernières années à New-York, par Shy (18). L'étude portait sur une série de 166 malades qui souffraient des troubles endocriniens ou métaboliques s'accompagnant d'une certaine symptomatologie musculaire.

Nous nous efforcerons de résumer ici quelques-unes de ses constatations :

### 1. Troubles musculaires en relation avec certaines maladies touchant le métabolisme des hydrates de carbone :

Nous pouvons signaler au moins trois maladies musculaires importantes dues à un trouble du métabolisme des hydrates de carbone : les maladies par emmagasinage glycogénique anormal, l'amyloïdose primitive et la paralysie familiale périodique.

a) Tous les troubles d'emmagasinage glycogénique seraient, semble-t-il, imputables à des déficiences enzymatiques rendant impossible la dégradation énergétique de cette substance ;

b) Quant à l'amyloïdose primitive, elle serait due à l'union d'une protéine anormale avec un complexe polysaccharide-sulfate. Le trouble siègerait surtout dans les protéines musculaires qui deviennent incapables d'accomplir normalement leur fonction habituelle, c'est-à-dire la contraction ;

c) Pour ce qui est de la paralysie familiale périodique, une théorie récente veut qu'elle soit due à un déséquilibre ionique secondaire à un trouble du métabolisme des hydrates de carbone. Le déséquilibre ionique surviendrait surtout lors de fortes ingestions d'hydrates de carbone chez des individus prédisposés.

### 2. Effets des déséquilibres ioniques sur la contraction musculaire :

Nous connaissons l'importance des ions  $K^+$  et  $Na^+$  dans la genèse des potentiels cellulaires. Nous connaissons aussi l'influence des ions  $Ca^{++}$  et  $Mg^{++}$  sur la contractilité des myofibrilles.

L'influence ionique sur la contraction musculaire peut se résumer en une formule simple qui est la constante de l'irritabilité musculaire, soit :

$$\frac{Na + K}{Ca + Mg + H}$$

Nous tenterons d'énumérer brièvement les principales causes pouvant modifier cette constante d'irritabilité musculaire :

a) *Les déséquilibres en ions  $Na^+$  et  $K^+$ .* Certaines perturbations de l'équilibre kaliémique et natrémique ont une origine inconnue ou incertaine ; par exemple, les perturbations de la concentration de l'ion  $K^+$  dans la paralysie familiale périodique ou dans la myotonie congénitale. Tout ce que l'on peut alors affirmer, c'est que souvent il y a coïncidence entre des états parésiques ou hypertoniques et les troubles kaliémiques chez certains individus prédisposés. D'autre part, nous savons que certaines maladies du cortex surrénalien et du tubule rénal sont parmi celles qui ont le plus d'influence sur les concentrations humorales des ions sodium et potassium :

a. Au nombre des troubles corticosurrénaux, nous devons mentionner :

i. La maladie de Cushing ;

ii. La maladie d'Addison ;

iii. Le syndrome de l'hyperaldostéronisme primaire (maladie de Cohn).

Dans tous ces syndromes, il est difficile de savoir si les troubles musculaires sont dus principalement à une perturbation ionique ou s'ils sont plutôt rattachables à des modifications des métabolismes.

Il est certain que l'hypokaliémie rencontrée dans l'hyperaldostéronisme et la maladie de Cushing est responsable dans une certaine mesure, de la faiblesse et de la fatigabilité musculaire. Dans l'hyperaldostéronisme primaire prolongé, elle peut même donner lieu à des parésies flasques importantes.

Par ailleurs, dans la maladie de Cushing, le mécanisme de la gluconéogenèse à partir des réserves protéiques est responsable de la fonte musculaire observée et de la balance azotée négative.

Dans l'insuffisance surrénalienne de la maladie d'Addison, la fatigue musculaire serait explicable par le déséquilibre ionique. C'est du moins, à l'heure actuelle, la théorie la plus plausible.

Quant à la fonte musculaire, elle serait probablement due à l'absence d'hormones anabolisantes permettant le renouvellement approprié des réserves protéiques. L'anorexie grave dont souffrent ces malades jouerait aussi un rôle important.

$\beta$ . Pour ce qui est des troubles du tubule rénal, qu'il suffise de mentionner le cas de la néphrite avec perte de sel qui donne un tableau clinique pouvant se superposer à celui rencontré au cours de la maladie d'Addison.

b) *Les déséquilibres en ions  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  et  $H^+$* . Comme règle générale, retenons que la contractilité musculaire sera inversement proportionnelle à leur concentration dans l'organisme.

a. Dans les syndromes d'hypocalcémie associés à l'hypoparathyroïdie, au rachitisme, à l'ostéomalacie où même à l'insuffisance rénale avec rétention des phosphates, on peut assister à des manifestations cliniques de tétanie. Ces phénomènes de contracture musculaire sont expliqués de façon suivante : la cellule nerveuse rendue plus facilement irritable par un taux bas en calcium provoquerait des stimulations musculaires répétées à la moindre sollicitation extérieure. Ceci aboutirait au phénomène de la contracture musculaire par stimulation neuro-musculaire constante ;

$\beta$ . Quant aux variations de pH, rappelons que l'alcalose peut donner les mêmes effets cliniques que l'hypocalcémie, c'est-à-dire un état d'hyperirritabilité musculaire avec possibilité de tétanie vraie ;

$\gamma$ . On ne connaît pas en clinique humaine de syndrome secondaire à un déséquilibre de l'ion  $Mg^{++}$ .

### 3. Effets de certains déséquilibres hormonaux sur la fibre musculaire :

Certaines hormones semblent avoir une action directe sur le fonctionnement de la fibre musculaire. Tel est le cas de l'hormone thyroïdienne.

Depuis longtemps déjà, on avait remarqué que les états thyrotoxiques s'accompagnaient d'une fonte musculaire importante.

Plus récemment, on soulignait l'effet néfaste ou heureux des états thyrotoxiques sur les maladies musculaires pré-existantes. Par exemple, le fait que chez 30 pour cent des sujets souffrant de paralysie familiale périodique on retrouvait des signes de thyrotoxicose, permettait de croire que l'hyperfonctionnement thyroïdien était un facteur déclenchant de la maladie musculaire chez les sujets déjà prédisposés.

Un autre fait intéressant à noter est l'amélioration notable des symptômes de la myasthénie grave lors de l'avènement d'une thyrotoxicose chez un malade souffrant de cette maladie.

La nature de l'interaction qui existe entre ces divers troubles est tout à fait inconnue.

Quant aux myopathies directement rattachables à un mal fonctionnement de la glande thyroïde, il faut dire qu'elles pourront donner lieu à deux tableaux cliniques bien caractérisés :

a) Dans l'hyperthyroïdie, nous aurons un syndrome qui rappellera celui de l'atrophie musculaire progressive avec une augmentation du taux de la créatine dans le sérum. Ce trouble serait attribuable à l'accélération des processus cataboliques dans le muscle sous l'influence de l'hormone thyroïdienne ;

b) Dans l'hypothyroïdie, on a décrit l'existence d'états myotoniques avec une prolongation anormale de l'état de la contraction musculaire après l'exécution d'un mouvement volontaire ou réflexe. C'est sur ce phénomène que reposerait le signe de Volkman qui consiste en une lenteur de la décontraction du muscle triceps sural après la percussion du tendon d'Achille.

De tout ceci il ressort qu'actuellement on croit que l'hormone thyroïdienne jouerait un rôle direct sur le fonctionnement des myofibrilles. La nature exacte de ce rôle demeure cependant inconnue.

### 4. Les manifestations musculaires des maladies systémiques et des néoplasies :

Il est bon de souligner en terminant la fréquence assez grande des manifestations musculaires dans les maladies systémiques et les néoplasies.

Shy (18) note dans son travail que 79 des 166 malades qu'il a étudiés présentaient une atteinte musculaire de type proximal, sporadique et d'apparition tardive, c'est-à-dire après l'âge de 30 ans. Ces malades consultaient pour des troubles musculaires et aucune endocrinopathie ne put être mise en évidence chez eux. De ces malades, ceux de moins de 55 ans se recrutaient surtout chez les femmes et ils présentaient fréquemment une atteinte des muscles pharyngés. Une étude attentive a permis de démontrer chez tous ces patients de ce groupe l'existence d'une collagénose, à une période plus ou moins avancée de leur maladie musculaire.

Quant aux patients de 55 ans et plus qui présentaient ce tableau d'une myopathie proximale sporadique, le groupe comprenait 18 femmes et neuf hommes. Aucune maladie ne put être mise en évidence chez les femmes tandis que l'on a pu démontrer la présence d'une néoplasie chez huit des neuf hommes atteints.

Il demeure donc important de se souvenir de la fréquence des atteintes musculaires sporadiques et tardives comme manifestations cliniques des collagénoses et des néoplasies. La relation qui existe entre ces deux désordres n'est cependant pas connue.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS, R. D., DENNY-BROWN, D., et PEARSON, C. M., Diseases of muscle. A study in pathology, *Haber Medical Division of Harper and Bros.*, N. Y., deuxième édition, 1962.
2. ADRIAN, R. H., The effect of internal and external potassium concentration on the membrane potential of frog muscle, *J. Physiol.*, **135** : 631-658, 1956.
3. BENNETT, H. S., Modern concepts of structure of striated muscle, *Am. J. Phys. Med.*, **34** : 46-68, 1955.
4. BOZLER, E., The effect of polyphosphates and magnesium on the mechanical properties of extracted muscles fibers, *J. Gen. Physiol.*, **39** : 789, 1956.
5. COUTEAUX, R., Contribution à l'étude de la synapse myoneurale : Buisson de Kulne et plaque motrice, *Rev. Can. Biol.*, **6** : 563-711, 1947.
6. DENNY-BROWN, D., Interpretation of the electromyogram, *Arch. Neurol. Psychiat.*, **61** : 99-118, 1949.
7. EATON, L. M., et LAMBERT, E. H., Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit ; observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors, *J. A. M. A.*, **163** : 1117-1124, (mars) 1957.
8. FLECKENSTEIN, A., JANKE, A., DAVIES, R. E., et KREBS, H. A., Chemistry of muscular contraction : contraction of muscle without fission of adenosine triphosphate or creatine phosphate, *Nature (Londres)*, **174** : 1081-1083, 1954.
9. HILL, A. L., et al., Physiology of voluntary muscle, *Brit. Med. Bull.*, **12** : 1956.
10. HODGE, A. J., The fine structure of striated muscle, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **3** (suppl.) : 131-143, 1957.
11. HUXLEY, H. E., The contraction of muscles, *Scientific Amer.*, **199** : 67, 1958.
12. HUXLEY, A. F., et NIEDERGERKE, R., Structural changes in muscles during contraction, *Nature*, **173** : 971-973, 1954.
13. LAMBERT, E. H., UNDERDAHL, L. O., BECKETT, S., et MEDEROS, L. O., A study of the ankle jerk in myxoedema, *J. Clin. Endocrin.*, **11** : 1186-1205, 1951.
14. LUNDSGAARD, E., Untersuchungen über Muskelkontraktion ohne Milchsäurebildung, *Biochem. Z.*, **217** : 162-177, 1930.
15. MULDER, D. W., BASTRÖM, J. A., et LAMBERT, E. H., Hyperinsulin neuropathy, *Neurology*, **6** : 627-635, 1956.
16. PEARSON, C. M., The incidence and type of pathologic alterations observed in muscles in a routine autopsy survey, *Neurology*, **9** : 757-766, 1959.
17. PINELLI, P., et BUCHTAL, F., Muscle action potentials in myopathies, *Neurology*, **3** : 347-359, 1953.
18. SHY, G. M., Some metabolic and endocrinal aspects of disorders of striated muscle, *Proc. A. Res. Nerv. & Ment. Dis.*, **38** : 274-317, 1960.
19. SHY, G. M., et MAGEE, K. R., A new non progressive myopathy, *Brain*, **79** : 610-621, 1956.
20. SHY, G. M., WANKO, T., ROWLEY, P. T., et ENGEL, A. G., Studies in familial periodic paralysis, *Exper. Neurol.*, **38** : 53-121, 1961.
21. VOLKMANN, R., Zur histologie des Muskelkrebses, *Virchow's Arch. Path. Anat.*, **50** : 543-549, 1870.

## NATURE DE L'ARTÉRIOSCLÉROSE

### 1. Artériosclérose humaine\*†

Jean-Yves McGRAW, M. D., D. Sc., Ph. D., M. Chir.,  
Service de chirurgie cardiovasculaire et thoracique,  
Département de chirurgie,  
Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal, Canada.

#### 1. HISTORIQUE :

Les premières publications à donner référence à la maladie artérielle sont apparues vers la première moitié du XVI<sup>e</sup> siècle. Aucune mention de la maladie n'est retrouvée dans les écrits des premiers philosophes grecs, de Galien ou de Celsus. L'existence de l'artériosclérose à cette époque très lointaine de l'histoire humaine a cependant été amplement démontrée par Ruffer (107) au cours de ses études sur les momies égyptiennes, études qui ont permis à l'auteur de conclure que la maladie artérielle était probablement aussi fréquente à cette époque qu'elle l'est aujourd'hui.

Au cours des XVI<sup>e</sup> et XVII<sup>e</sup> siècles, l'existence de la maladie artérielle est devenue bien connue du médecin praticien, sans toutefois soulever beaucoup d'intérêt. Les traités de médecine d'auteurs aussi bien connus que William Harvey (1578-1657), Thomas Bartholin (1616-1680), Thomas Willis (1621-1675), et Malpighi (1628-1694), bien que considérés comme les classiques de l'époque, ne réfèrent en effet à la maladie que très brièvement. C'est peu après cette époque, cependant, qu'a commencé à croître l'intérêt du problème de la maladie artérielle. Les débuts furent marqués par une période de confusion expliquée par l'incapacité à reconnaître l'artériosclérose vraie d'autres formes bien définies d'artériopathies, telle l'artérite syphilitique. L'ère de

la pathologie artérielle, toutefois, était bien née, et une grande partie des écrits de Morgagni (1761), Bichat (1801), Scarpa (1804), Hodgson (1815) et Laënnec (1819) a en effet été consacrée à décrire et à expliquer tout un ensemble de lésions artérielles. Cet engouement primitif souleva évidemment beaucoup de discussion concernant la nature même de la maladie et les opinions très variées semblent alors avoir favorisé un ensemble complexe de facteurs étiologiques, depuis une conséquence inévitable du vieillissement jusqu'à une origine infectieuse de l'affection.

Bien que le terme d'artériosclérose ait été proposé par Lobstein dès 1824, ce ne fut pas avant 1874 que fut établie la distinction entre l'artériosclérose véritable et l'atteinte syphilitique des artères, d'abord par Huebner et plus tard par Walsh. Il devint dès lors évident que les deux maladies ne pouvaient pas relever d'une cause commune. Puis, quelque trente ans plus tard, Marchand proposa le terme d'athérosclérose pour décrire l'ensemble des lésions particulièrement remarquables rencontrées au cours de l'artériosclérose de l'aorte.

Mais c'est peut-être à Virchow et à son disciple Rindfleisch qu'il faille attribuer les contributions les plus importantes de la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle. Par ses études, Virchow fut en effet amené à conclure, contrairement à la théorie jusque-là acceptée, que les lésions de l'*intima* ne représentaient pas en fait des lésions de l'endothélium par déposition locale d'éléments contenus

\* Travail subventionné par le Conseil national des recherches et le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Canada.

† Reçu pour publication le 18 mars 1966.

dans le flot sanguin, mais bien plutôt des lésions situées sous le revêtement endothélial. Convaincu de la véracité de ses observations, il émit alors l'hypothèse que l'artériosclérose résultait primitivement d'une imbibition de sang dans l'*intima*, avec atteinte secondaire à la cohésion de la substance fondamentale, lésion tout à fait initiale à qui il faut imputer la responsabilité de préparer le terrain aux changements d'ordre dégénératif subséquent observés.

A partir de cette époque, l'artériosclérose devint un des grands problèmes de la médecine, au sujet duquel un nombre considérable de théories a été proposé et une somme considérable de travail expérimental s'est accumulée. Son importance nosologique, aujourd'hui, à travers le monde, est indiscutée. A ce sujet, Ophüls (90) a rapporté qu'au-delà de quatre-vingts pour cent des personnes âgées de soixante-dix ans étaient atteintes à un degré plus ou moins avancé par cette maladie.

De façon à bien situer le problème de l'artériosclérose dans son cadre historique, et ainsi faire le lien avec les différents procédés expérimentaux auxquels il a donné lieu, qu'il suffise de rappeler ici brièvement quelques-unes des principales théories qui ont été apportées dans le passé pour expliquer sa pathogenèse. L'observation de lésions d'artériosclérose au cours du jeune âge (24, 34, 44, 101 et 115) a évidemment, apporté un lourd discrédit à l'Ecole qui considérait la maladie comme un tribut de la sénescence et, comme en conclut Aschoff (10), les changements apportés au niveau de la paroi artérielle par le vieillissement doivent en effet être différenciés de l'artériosclérose vraie, même si les deux affections doivent cependant être considérées comme intimement liées. Ceci a plus tard conduit à imputer à quelque forme de lésion traumatique locale de la paroi artérielle (1 et 120) l'hyperplasie fibreuse compensatrice et les autres changements morphologiques de l'*intima* qui tracent le tableau classique de la maladie. Cette notion de traumatisme local fut, toutefois, rapidement élaborée pour inclure les effets de divers agents causals, de nature surtout infectieuse ou toxique. Or, selon Hueper (41), ni les lésions produites par un traumatisme mécanique local, ni

les lésions par toxines vasculaires ne peuvent être considérées comme entièrement comparables aux lésions d'artériosclérose retrouvées chez l'homme.

Depuis les expériences classiques d'Anitschkow (7) où, pour la première fois, ont été produites chez le lapin les lésions de l'athérosclérose expérimentale, une part considérable des efforts dirigés sur le problème de l'artériosclérose s'est astreinte à élucider le rôle de l'infiltration pariétale des substances lipidiques, en particulier du cholestérol. Or, de l'ensemble des observations rapportées, il est possible de déduire que, si l'hypercholestérolémie est parfois associée à l'artériosclérose chez l'homme, elle est loin de représenter un élément constant du tableau classique de la maladie. La théorie proposée par Anitschkow (7) n'est donc pas entièrement satisfaisante pour expliquer le mécanisme de la déposition intrapariétale du cholestérol, et encore moins, semble-t-il, la possibilité de mobilisation par lipophages proposée par Leary (59) et soutenue plus récemment par Gordon (31).

Enfin, à une époque toute contemporaine, Hueper (42) a émis l'hypothèse du rôle de l'anoxémie qui ferait des lésions d'artériosclérose le résultat d'une perturbation des mécanismes chargés de maintenir une nutrition appropriée et d'assurer la bonne disposition des produits du métabolisme au niveau des couches internes de la paroi artérielle. Un tel état d'anoxémie pourrait être causé par un ensemble de facteurs agissant soit directement, soit indirectement sur le système vasculaire, mais reconnaissant un mode d'action spécifique qui expliquerait d'ailleurs la diversité des territoires artériels atteints.

Le bref rappel historique qui précède aura été suffisant à montrer que la pathogénie de l'artériosclérose, telle qu'observée chez l'homme, demeure un sujet des plus controversés.

## 2. DÉFINITION :

Il est maintenant généralement admis que l'athérosclérose représente une entité pathologique bien définie, qui doit être distinguée du terme plus général d'artériosclérose (20 et 47). Etymologiquement, le mot provient de deux racines grecques

et il a été proposé par Marchand (84) pour identifier les deux principales caractéristiques de la maladie : athéro (du grec *athéra*, bouillie) référant à la partie centrale, amorphe et nécrotique, faite d'un mélange de lipides et de débris tissulaires : et sclérose (du grec *sklèros*, dur) indiquant les changements fibreux associés à la lésion.

Une classification des maladies artérielles proposée par la Société américaine pour l'étude de l'artériosclérose situe l'athérosclérose dans les artériopathies dégénératives et la définit comme cette forme de maladie artérielle caractérisée par la formation d'un athérome de l'*intima* entraînant une diminution du calibre de la lumière, et parfois compliquée de thrombose et d'occlusion. Jusqu'au moment où seront élucidées l'étiologie et la pathogénie de la maladie, il est évident que la définition de l'athérosclérose ne peut être faite qu'en termes purement morphologiques et descriptifs. Il n'en reste pas moins, cependant, qu'une telle définition ne doit être restreinte qu'à un seul aspect d'une lésion entièrement établie, mais bien plutôt prendre aussi en considération les lésions moins avancées qui peuvent en effet persister longtemps sans produire d'athérome. Pour cette raison, la définition beaucoup plus simple proposée par Duff et McMillan (20) devrait être préférée puisque, beaucoup plus générale et complète, elle considère l'athérosclérose comme un changement pathologique affectant l'*intima* des artères caractérisé par des épaisissements à caractère focal de l'*intima*, où des lipides histologiquement identifiables peuvent être retrouvés dans et entre les éléments cellulaires constituant la lésion.

La reconnaissance de l'athérosclérose comme une entité distincte n'a pas éliminé, cependant, la confusion qui existe dans la littérature réservée à ce sujet. Depuis que Lobstein, en effet, a présenté le terme d'artériosclérose pour définir le durcissement des artères, l'appellation a été utilisée pour désigner soit un type, soit encore tous les types de maladies artérielles dont l'origine n'est pas inflammatoire. L'athérosclérose, telle que définie précédemment, représente évidemment l'une de ces formes d'artériopathies et, pour cette raison, est fréquemment présentée comme artério-

sclérose. En conséquence, le passage d'un terme à l'autre doit être considéré comme inévitable au cours d'une revue de la littérature sur le sujet.

### 3. MORPHOLOGIE :

Une simple revue superficielle de la littérature laisse clairement l'impression que l'athérosclérose est une maladie réservée aux groupes plus âgés de la population. Or, tel n'est pas le cas et une revue bibliographique plus attentive apporte l'évidence de l'existence de lésions d'athérosclérose chez l'enfant et l'adulte jeune. Bien que les traînées graisseuses jaunâtres décrites par un certain nombre d'auteurs et observées au niveau de l'aorte chez l'enfant aient été considérées comme totalement étrangères à la manifestation de l'athérosclérose par Sanders (108), Klotz (50) et Ribbert (102), un nombre encore plus considérable, dont Zinserling (130), Albert (2), Schmidtman (110), Hirsh (24), Duff et McMillan (20), pour n'en signaler ici que quelques-uns, croient au contraire qu'elles représentent en réalité les toutes premières lésions de la maladie.

Ces traînées graisseuses s'observent le long de la paroi postérieure de l'aorte, entre l'origine des artères intercostales. Ophüls (89), cependant, les a trouvées encore plus fréquentes au niveau des valvules du cœur gauche, à la base de l'aorte et dans les sinus de Valsava, où les lésions se montrent alors transversales. Elles sont beaucoup moins fréquentes toutefois au niveau de l'aorte abdominale et, loin d'être limitées à l'aorte, peuvent aussi se rencontrer dans d'autres segments artériels (20 et 102). De plus, les lésions peuvent s'observer aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, bien que le détail de leur structure puisse varier en raison des différences morphologiques d'artères de calibre différent et, aussi, en raison des variations structurales conférées par l'âge à un segment artériel donné. Certains auteurs (9, 18, 47 et 58), enfin, croient que quelques-unes de ces traînées graisseuses peuvent régresser et laisser une paroi macroscopiquement normale ou présentant tout au plus un léger épaisissement fibreux sans évidence de dépôt lipidique.

Macroscopiquement, les lésions se présentent d'abord comme de minuscules épaissements surélevés, ronds ou ovalaires, de coloration jaunâtre (90). Puis elles se confondent progressivement, deviennent allongées, et les plus volumineuses d'entre elles se coiffent d'un léger recouvrement fibreux. La partie centrale de la lésion, où se retrouvent les lipides, tend maintenant à devenir nécrotique et à former un athérome. Les lésions offrent alors une surface grisâtre translucide, qui laisse facilement voir la coloration jaune caractéristique de l'athérome. A ce stade, la lésion devient comparable aux lésions plus graves observées chez l'adulte. Or, cette gradation morphologique uniforme depuis les lésions décrites comme des traînées graisseuses, observées à la fois chez l'enfant et chez l'adulte, et les lésions athéromateuses plus volumineuses généralement plus abondantes à l'âge adulte, nous apparaît d'une évidence certaine que ces deux types de lésions représentent respectivement les phases initiale et plus avancée d'un même processus pathologique.

Les plaques athéromateuses adjacentes se fondent progressivement ensemble, alors que des lésions à des stades différents d'apparition peuvent s'observer à leur périphérie. La zone nécrotique centrale des plaques plus volumineuses s'étend en tous sens. Une extension de la nécrose vers la surface conduit à la rupture du revêtement endothélial, de sorte qu'une grande partie des débris lipidiques peut être rejetée dans le torrent circulatoire. La large ulcération qui en résulte devient souvent couverte d'un *thrombus*. Il n'est pas rare d'observer des calcifications de nature osseuse dans des lésions de ce type. Les zones calcifiées sont dures mais fragiles et elles se brisent facilement. Pareilles lésions, aussi extensives et graves, s'observent le plus souvent au niveau de la portion abdominale de l'aorte. Un processus plus récent, où s'est produite une nouvelle déposition de lipides à la périphérie de lésions plus anciennes, se reconnaît à la présence d'une zone marginale superficielle et d'une couleur jaune caractéristique.

La superposition de dépôts lipidiques récents, ainsi que la fusion de lésions à divers stades de

leur apparition donnent à la lésion d'athérosclérose avancée son pléiomorphisme caractéristique.

Histologiquement, la lésion initiale semble être représentée par un état œdémateux de la substance fondamentale de l'*intima* et par une augmentation de ses propriétés métachromatiques (20, 54, 58 et 90). De fines gouttelettes de lipides apparaissent dispersées à la fois dans la substance fondamentale et le long des fibres et des membranes élastiques. Des cellules de forme étoilée, gorgées de lipides, peuvent également être vues dans des coupes tissulaires faites parallèlement à la surface. Des lipophages globulaires et volumineux, les cellules caractéristiques de la lésion d'athérosclérose, sont plus superficiellement observées dans la partie immédiatement sous-endothéliale de l'*intima* (58). Il peut paraître intéressant de rappeler ici que Rota (106) a mis en évidence des lipophages dans les couches sous-endothéliales de l'aorte d'un enfant de trois semaines, sans que ne soit présent, dans ses préparations, tout signe morphologique pouvant rappeler les traînées graisseuses mentionnées précédemment. L'augmentation de leur fréquence avec l'âge de l'individu et leur évolution en traînées graisseuses semblent indiquer qu'ils représentent les tout premiers changements conduisant à l'athérosclérose jamais observés jusqu'ici.

Avec l'évolution des lésions, les lipophages semblent se concentrer dans les couches plus profondes. Une prolifération fibreuse active vient former un revêtement au-dessus de l'accumulation lipidique. Il est alors possible d'observer des phénomènes d'hyalinisation et, moins fréquemment, de dégénérescence fibrinoïde au sein de la couche fibreuse (46 et 109), sans qu'il ne semble exister de relation constante, cependant, entre l'étendue de la lésion, les dimensions de l'athérome et l'étendue de la dégénérescence hyaline et fibrinoïde (46). L'épaisseur même de la couche fibreuse n'influence pas non plus le degré de nécrose fibrinoïde (46).

Les lipophages des couches profondes se désintègrent finalement pour former une masse amorphe de débris lipidiques et nécrotiques où prédominent

des cristaux de cholestérol. La lésion athéromateuse peut alors envahir la *media* et, quand tel est le cas, la membrane élastique interne apparaît fragmentée et rompue. Un certain nombre de lipophages survivent cependant au processus et se retrouvent à la périphérie de la masse athéromateuse, associés parfois à des cellules de type étoilé et à des lymphocytes. Enfin, à des distances variables de la zone nécrotique centrale, s'opère une fusion graduelle avec la couche fibreuse superficielle.

Leary (58) rapporte n'avoir remarqué qu'occasionnellement l'existence de *vasa vasorum* dans les stades plus avancés des lésions. Il ne fait pas mention de la vascularisation des lésions initiales mais il est d'avis qu'elles sont nourries par imbibition directement de la lumière. Ce point de vue, cependant, n'est pas admis par la plupart des auteurs (30 et 128), mais qu'il suffise ici de mentionner tout simplement que la formation de capillaires et la présence d'hémorragies sont d'observation fréquente au sein de zones de transformation athéromateuse.

Les lésions d'athérosclérose se distribuent dans un grand nombre de territoires de l'arbre artériel. Leur fréquence et leur sévérité particulière au niveau des artères coronaires sont bien connues. Ici aussi, des lésions histologiques similaires aux traînées graisseuses de l'aorte ont été retrouvées chez les jeunes enfants (25). En général, cependant, les lésions apparaissent plus tardivement qu'au niveau de l'aorte et légèrement moins sévères (20). Les lésions affectent plus fréquemment l'artère coronaire gauche et prédominent surtout dans les segments intramusculaires des artères et, en particulier, dans les trois ou quatre premiers centimètres de leur trajet. Morphologiquement, les lésions ressemblent à celles de l'aorte, sauf qu'elles présentent une vascularisation secondaire beaucoup plus importante (57, 94 et 95). Leary (58), de plus, comparant les lésions observées chez des individus jeunes avec celles du groupe plus âgé, a attiré l'attention sur la présence d'un degré plus grave de fibrose chez les premiers. Peterson (95) est d'avis que les hémorragies prenant place au sein de la plaque

athéromateuse doivent être tenues responsables de la formation du thrombus dans la lumière de l'artère coronaire. Enfin, Horn et Finkelstein (37) ont décrit la présence d'hémorragies intramurales déterminant des changements d'ordre dégénératif au sein de la plaque, entraînant parfois une rupture du revêtement endothélial de l'artère. Ces auteurs ont, de plus, observé qu'un degré plus ou moins avancé de calcification était fréquemment associé à la dégénérescence fibrinoïde et ils ont mis en évidence un processus d'ossification dans cinq de leurs lésions.

Les lésions d'athérosclérose apparaissent beaucoup plus tardivement dans les artères cérébrales (20). L'image morphologique des lésions, cependant, s'identifie étrangement avec celle des artères coronaires et de l'aorte, avec ce détail particulier peut-être que la distribution des lipides de la lésion présente un aspect en sablier, réparti également entre l'*intima* et la *media* et dont le centre peut se situer à la membrane élastique interne.

L'athérosclérose des vaisseaux pulmonaires, d'autre part, est beaucoup plus subtile, et il semblerait que son apparition y est moins fréquente que dans n'importe quel autre segment du territoire artériel (20). Morphologiquement, les lésions ressemblent à celles observées ailleurs, sauf que la calcification y est rare et d'aspect microscopique seulement. L'ulcération de l'*intima* de plus, y est pratiquement inexistante.

L'atteinte des artères des extrémités, en particulier des extrémités inférieures, par contre, est relativement fréquente. La calcification, à ce niveau, fait partie intégrante du tableau morphologique, de même qu'à un degré moindre, cependant, la néovascularisation des parois artérielles. La sténose de la lumière, suivie de thrombose, y est de même une complication fréquente.

L'athérosclérose des artères abdominales, par ailleurs morphologiquement comparable aux lésions des autres territoires artériels, s'observe cependant plus tardivement et présente un degré moindre de gravité.

Enfin, si l'on s'en rapporte à l'étude récente de Fisher (26), les artères carotides seraient souvent le

siège de lésions d'athérosclérose quand la maladie est présente dans l'aorte. Les lésions, cependant, seraient assez souvent limitées au sinus carotidien. Par contre, des phénomènes de thrombose peuvent se greffer sur une lésion ulcéreuse à cet endroit et provoquer éventuellement un tableau clinique dramatique.

#### 4. CHIMIE :

Les premières analyses chimiques faites sur l'aorte et les autres segments artériels ont démontré une augmentation de leur contenu lipidique avec l'âge et en fonction de la gravité de l'athérosclérose. Le fractionnement des extraits lipidiques obtenus des aortes athéroscléreuses comprenait du cholestérol, de la lécithine et des acides gras (126). De plus, dès 1910, Windaus (127), sous l'instigation, d'ailleurs, d'Aschoff, montrait que les aortes athéromateuses contenaient six à sept fois plus de cholestérol libre et de vingt à vingt-six fois plus d'esters de cholestérol que les aortes normales, attirant ainsi l'attention sur la prédominance des esters du cholestérol dans les lésions d'athérosclérose.

Ce ne fut cependant qu'avec Schœnheimer (111) qu'a été entreprise une analyse chimique systématique des aortes athéroscléreuses. Cet auteur a d'abord fait l'analyse d'un groupe d'aortes apparemment normales, dont l'âge pouvait varier entre quatorze et trente-huit ans et d'une série de huit aortes âgées de soixante-deux à quatre-vingts ans et présentant des signes évidents d'athérosclérose avancée avec ou sans calcification. Avec un respect caractéristique pour le détail, et puisqu'il lui était impossible d'éliminer la totalité des franges graisseuses adventitielles, et ceci en dépit de tout effort, l'auteur décida donc de diviser les aortes en passant par la *media* et de ne conserver que les couches internes. De ces analyses de la partie interne de la *media* et de l'*intima*, il observa une augmentation des lipides totaux et une variation dans les proportions des divers constituants lipidiques avec l'augmentation de la gravité de l'athérosclérose. Les esters du cholestérol, pour leur part, variaient d'environ dix pour cent des lipides totaux, dans les aortes apparemment

normales, à soixante pour cent, dans les aortes athéroscléreuses. La quantité moyenne de cholestérol libre, par contre, demeurait constante.

Dans une publication subséquente (112), le même auteur rapportait, pour les phospholipides, une quantité moyenne d'environ trois pour cent, avec augmentation progressive avec l'âge et en fonction du degré d'athérosclérose. Les valeurs basses observées pour les phospholipides doivent probablement être attribuées à la méthode d'extraction. Il trouva également des quantités faibles, indéterminées, d'acides gras, de rotargon, et une substance comparable à l'oxycholestérol. Les graisses neutres semblaient totalement absentes.

Recherchant les produits de décomposition du cholestérol dans les lésions d'athérosclérose, Page et Menschick (92) ont trouvé, dans la fraction cholestérol d'aortes calcifiées, une substance présentant des bandes d'absorption à 238 et 320 millimicrons, observation qui fut d'ailleurs plus tard confirmée par Schœnheimer (113). Cette substance, apparemment, s'identifie avec l'ergostérol, qui est présentement considéré comme un intermédiaire dans le métabolisme du cholestérol. Sa signification dans les lésions d'athérosclérose demeure incertaine, bien que Page considère qu'il représente un stade dans la dégradation du cholestérol.

Les résultats de Schœnheimer furent ultérieurement confirmés. Faisant une analyse du cholestérol, des phosphatides et des galactosides sur une série de vingt-quatre aortes prélevées chez des individus dont l'âge variait entre vingt-six et quatre-vingt-deux ans, Kimmelstiel (48) a observé une augmentation proportionnelle de toutes les fractions étudiées jusqu'à l'apparition d'athéromes. En présence d'athéromes, cependant, l'équilibre est rompu et l'augmentation du cholestérol est beaucoup plus rapide que les autres fractions. Il reste toutefois qu'on ne peut imputer à l'âge seul l'augmentation proportionnelle de toutes les fractions avant la formation d'athéromes, puisque toutes les aortes étudiées montraient, macroscopiquement, un degré plus ou moins avancé de déposition lipidique.

Après l'analyse de vingt-cinq aortes de sujets non diabétiques, d'un nombre égal d'aortes prélevées chez des diabétiques, et de six aortes d'enfants, Lenherr (61) a conclu que l'athérosclérose s'accompagne d'une augmentation du cholestérol, des phospholipides et des acides gras. Ses résultats ont montré, de plus, une augmentation de la proportion du cholestérol dans les lipides totaux, et une augmentation du calcium et du phosphore, avec une diminution du rapport calcium/phosphore. La déposition des lipides et les autres changements étaient en tout comparables chez les diabétiques, sauf qu'ils étaient plus marqués.

Faisant l'analyse du contenu en graisses de cinquante aortes en se servant du tétrachlorure de carbone comme liquide d'extraction, Rosenthal (105) a observé que le contenu total de l'aorte en lipides, bien qu'augmentant avec l'âge, s'avérait directement proportionnel à la sévérité de l'athérosclérose. Le fractionnement individuel des lipides n'a toutefois pas été fait.

La totalité des analyses précédentes a été faite sur des extraits d'aorte entière. Reconnaisant cependant le caractère très irrégulier de la distribution des lésions athéroscléreuses, Meeker et Jobling (86) ont entrepris de faire séparément l'analyse des segments aortiques présentant des lésions de l'*intima* des autres segments de l'aorte. Ceci a été rendu possible en dédoublant l'*intima* de la *media* et en excisant de l'*intima* les plaques d'athérosclérose qui s'y trouvaient. Ils ont ainsi analysé un nombre de plaques provenant de quarante-cinq aortes humaines, dont l'âge des malades variait entre vingt et un et soixante-quatorze ans, et ils ont comparé leurs résultats avec ceux de l'*intima* normale prélevée chez six individus âgés de douze à soixante ans. Ils ont observé que la proportion des phospholipides demeurait constante, alors que l'extrait lipidique total et le cholestérol total augmentaient avec la sévérité des lésions. Le fractionnement du cholestérol montrait constamment une augmentation plus importante des esters, sauf dans les lésions les plus avancées où la proportion du cholestérol libre s'élevait considérablement. Cette dernière observation, évidemment, va à l'encontre des

résultats de Schoenheimer, qui avait noté une augmentation constante du rapport cholestérol estérifié/cholestérol libre avec la progression des lésions ; elle fut cependant confirmée par Zeek (129) qui, en utilisant le même procédé, étudia les aortes de onze adultes âgés de vingt-neuf à soixante-quinze ans. Une explication possible au phénomène serait la dé-estérification des esters après leur déposition, laissant ainsi des quantités croissantes de cholestérol libre.

Weinhouse et Hirsch (123 et 124) ont aussi étudié les changements qui surviennent dans la composition chimique de l'*intima* aortique au cours de l'athérosclérose. Leur étude a porté sur un groupe de cinq aortes apparemment normales, et dont l'âge variait entre trente-huit et soixante-quatre ans, et de dix-neuf aortes athéroscléreuses prélevées chez des individus âgés de vingt-deux à quatre-vingt-quatre ans. La confirmation a été apportée aux résultats de Meeker et Jobling (86) et de Zeek (129). Les phospholipides totaux sont demeurés constants, mais il fut possible d'observer une diminution dans les constituants solubles dans l'éther et une augmentation correspondante dans la fraction insoluble. La signification de cette observation n'est pas certaine, bien qu'elle doive être retenue, puisque certains auteurs avaient préalablement émis l'opinion que les valeurs constantes des phospholipides n'étaient représentées que par la lécithine. Les galactosides, pour leur part, diminuent avec la sévérité de l'athérosclérose. Selon les auteurs, cependant, il ne faudrait pas attacher trop de signification à cette observation en raison d'inexactitudes inhérentes à la méthode même d'analyse. Les graisses neutres, de plus, étaient aussi quelque peu diminuées. Étudiant d'une façon particulière la fraction lipidique soluble dans l'acétone, McArthur (63) constata que la proportion des glycérides des aortes athéromateuses s'avérait bien inférieure à celle du sang.

Mais la contribution la plus importante des travaux de Weinhouse et Hirsch est d'avoir attiré l'attention sur le fait que la proportion de chacun des constituants lipidiques de l'*intima* normale et des dépôts lipidiques simples de l'*intima*

correspondant étroitement à celle retrouvée dans le sang pour chacune de ces substances. Une telle corrélation fut aussi rapportée indépendamment par Page (91). Les proportions des lipides de la *media*, cependant, bien qu'accusant une certaine augmentation avec l'âge, n'ont montré aucune similarité avec la concentration lipidique du plasma ni de l'*intima* adjacente (tableau I).

Le contenu en calcium de la *media* aortique, enfin, a montré une augmentation considérable avec l'âge, soit d'une valeur aussi basse que 0,33 pour cent à 2,57 pour cent dans le groupe le plus âgé, mais il se montra totalement indépendant de toute calcification de l'*intima*.

Considérant, donc, l'ensemble des résultats rapportés ici, il devient évident que, dans les lésions d'athérosclérose, tous les principaux constituants lipidiques du plasma s'y trouvent représentés, et non le cholestérol seul.

Il existe, de plus, une évidence fortement suggestive que les lipides retrouvés dans l'aorte proviennent du plasma par un processus d'infiltration non élective, du moins en ce qui concerne les plaques athéromateuses initiales, dont le fractionnement du contenu lipidique s'identifie en effet aux diverses concentrations plasmatiques respectives (33 et 91). Seule la concentration des phosphatides, et peut-être aussi des triglycérides, apparaît quelque peu réduite dans les dépôts lipidiques de l'*intima*. Que cette exception à la règle générale des lipides relève d'une absorption plus difficile ou plus lente de ces substances, ou encore qu'elle doive être imputée à leur dégradation au sein

même de la paroi artérielle, reste évidemment à déterminer.

Certains indices, d'ailleurs, semblent indiquer qu'un tel phénomène serait en cause du moins dans le cas du cholestérol, dont la dégradation dans les lésions d'athérosclérose serait manifestée par la formation de cholestérone (93). Une évidence encore plus substantielle serait peut-être la déestérification du cholestérol combiné observée dans les lésions avancées d'athérosclérose avec libération de cholestérol libre (86, 123 et 129).

A partir de cette constatation, il semble bien que le contenu lipidique accumulé dans la paroi artérielle au cours de la maladie humaine provient du plasma sanguin, c'est très vraisemblablement par un processus d'infiltration non spécifique, que se trouve principalement justifiée l'étude de l'athérosclérose telle qu'elle nous est apparue devoir être installée pour justifier ainsi nos hypothèses de travail.

#### 5. HISTOGENÈSE :

L'étude de sa morphologie montre que les lésions de l'athérosclérose ont été amplement et convenablement décrites dans la littérature. Il en est bien différent, toutefois, de l'histogenèse même des lésions, dont la connaissance demeure relativement obscure, fragmentaire et d'ordre plutôt spéculatif. La nature et l'origine mêmes des cellules prenant part au processus sont encore complètement indéterminées.

Or, il existe deux origines principales d'où peuvent dériver les constituants cellulaires de la

TABLEAU I

Comparaison de la composition lipidique du plasma sanguin et du tissu artériel. Valeurs exprimées en pourcentage des lipides totaux

FRACTIONS LIPOSOLUBLES	PLASMA SANGUIN	PAROI ARTÉRIELLE		
		<i>Intima</i>	Plaques initiales	<i>Media</i>
Cholestérol total	52,4	52,8	54,7	34,0
1. libre	14,1	14,2	16,2	17,3
2. estérifié	38,3	38,6	38,5	16,7
Phospholipides	22,8	20,1	19,0	34,1
Graisses neutres, etc.	23,3	27,1	26,3	31,9

lésion athéroscléreuse : locale et hémotogène. Les cellules locales, qui peuvent être impliquées dans le processus, comprennent les cellules endothéliales, les fibroblastes, les histiocytes ou macrophages tissulaires et, finalement, les cellules musculaires. Les cellules qui, d'autre part, peuvent être apportées de la circulation dans l'*intima* pour prendre une part active à la lésion sont les leucocytes du sang et les cellules du système réticulo-endothélial.

Quelle qu'en soit l'origine, cependant, deux types principaux de cellules peuvent être identifiés dans la lésion d'athérosclérose, soit le lipophage et le fibroblaste.

Les lipophages sont depuis longtemps connus et ils ont été décrits dans la littérature sous une variété de noms, dont les cellules lutéiniformes, les cellules lipoïdes, les phagocytes d'ester de choline, les cellules à *xanthoma* (3). Le terme, généralement admis aujourd'hui et presque universellement utilisé, est celui de lipophage. L'origine de ces cellules est fort discutée. Pour Altschul (3 et 5), les cellules du revêtement endothélial représentent leur principale source. Cet auteur soutient, en effet, que la cellule endothéliale, par un processus de transition graduelle, qu'il considère comme une forme de dé-différenciation, peut être retracée jusqu'au lipophage typique. De nombreux auteurs semblent appuyer un tel point de vue. Hueper (40), par exemple, a aussi décrit la transformation endothéliale en lipophages après l'administration de pectine chez le chien. De nombreux auteurs, pour leur part, croient que le rôle de la cellule endothéliale est de servir d'amorce aux cellules mononucléaires phagocytaires (14).

Ce n'est pas notre rôle, et encore moins notre intention, de défendre ici la théorie d'Altschul, mais il faut admettre qu'il n'est pas seul à reconnaître à la cellule endothéliale une grande versatilité. Les vues de Mallory (83), Permar (98), McJunkin (77) et Foot (27 et 28), qui professent que les phagocytes, où qu'ils soient, peuvent dériver de cellules endothéliales, n'ont pas besoin d'être rappelées ici, puisque ces auteurs se sont surtout intéressés au problème plus général de la

phagocytose. Les travaux de Carden (13), Gaiser (29) et Maleschew (80 et 81), cependant, semblent beaucoup plus rattachés au problème de la réaction endothéliale dans l'athérosclérose. Maleschew a pu montrer, par exemple, que si dans une oreille de lapin isolée était injectée par voie sous-cutanée une solution d'encre de Chine, les cellules endothéliales des capillaires pouvaient se détacher et circuler librement dans la lumière. Il observa encore, après la ligature d'un segment d'artère carotide chez le lapin, une prolifération marquée des cellules endothéliales qui, devenues libres, montraient une activité phagocytaire à l'endroit des globules rouges. Les cellules endothéliales, libres dans la lumière, formaient un syncytium. Il n'est pas certain, cependant, que les cellules que Maleschew a décrites dans la lumière du vaisseau ligaturé aient vraiment été d'origine endothéliale. Des leucocytes, évidemment, se trouvaient aussi présents dans le sang séquestré à l'intérieur du segment artériel isolé. Bien que l'auteur ait remarqué une nécrose des polynucléaires, il n'est pas impossible que les lymphocytes aient été les précurseurs de la formation des cellules retrouvées dans la lumière.

Garden (13), pour sa part, après avoir ligaturé une artère carotide et l'avoir complètement isolée des tissus environnants, a observé une prolifération régulière de l'*intima* qu'il a attribué à une activité endothéliale. Gaiser (29), enfin, ajouta à l'expérience de Carden l'injection de cholestérol dans la lumière. Ses résultats ont montré qu'avant la vingt-quatrième heure tout le revêtement endothélial avait disparu, et qu'après la deuxième semaine les débris retrouvés au centre de la lumière étaient entourés de cellules mononucléaires lipophagiques étroitement entassées les unes sur les autres. Il peut paraître évidemment dénué de fondement de conclure de cette expérience que les cellules endothéliales aient été les précurseurs de lipophages retrouvés dans la lumière. Ceci apparaît même, en fait, le plus invraisemblable, puisqu'une disparition du revêtement endothélial a été observée dès la vingt-quatrième heure suivant l'injection.

Kuntz (51), après une étude assez extensive des lésions initiales de l'athérosclérose, plaide fortement en faveur de l'origine endothéliale des lipophages. Il rapporte avoir observé des cellules situées immédiatement sous l'endothélium qui, compte tenu de leurs dimensions, de leur forme et de leur contenu lipidique, paraissent représenter des stades intermédiaires de transformation de cellules endothéliales en lipophages. Cet auteur pensa même avoir définitivement démontré l'origine locale des constituants cellulaires de l'athérosclérose. En effet, après avoir soumis des lapins à une diète suffisamment riche en cholestérol pour entraîner la production de graves lésions d'athérosclérose et après avoir injecté, dans un second temps, soit du lithium carmin, soit de l'encre de Chine, il constatait une déposition de l'une ou l'autre substance dans tous les éléments du système réticulo-endothélial, sauf dans les lipophages des plaques d'athérosclérose. Il concluait, de cette observation, qu'il n'existait aucun fondement à la théorie voulant que les lipophages des lésions d'athérosclérose proviennent de cellules phagocytaires transportées par le sang.

L'origine endothéliale des lipophages des lésions athéroscléreuses est cependant contestée par un grand nombre d'auteurs, dont en particulier Klotz (49), Anitschkow (7 et 8), Duff (16) et McGraw (64, 65, 66, 67, 68, 73, 74 et 75). Ces derniers, par exemple, sont convaincus que les lipophages ne représentent que des macrophages ordinaires. Partant du principe que les lipophages peuvent, en fait, originer soit des cellules endothéliales de l'artère concernée, soit encore des cellules du tissu conjonctif des couches internes de la paroi artérielle, soit enfin de cellules monocytaires ou lymphoïdes libres, ils éliminent d'abord la possibilité de la participation endothéliale à la formation de lipophages et ils discréditent ensuite hautement l'intervention des fibroblastes. Ceci les amène à conclure que les lipophages proviennent des monocytes et des cellules lymphocytaires, dérivés probablement du sang. A ce sujet, ils ont remarqué que les lymphocytes et les monocytes du sang donnent souvent l'impression d'envahir la paroi artérielle. De même, ils rapportent avoir

aussi observé toutes les formes possibles de transition depuis les petits lymphocytes et les cellules monocytaires, d'une part, et les volumineuses cellules lipoïdes, d'autre part.

Or, comme les disciples de l'Ecole de Maximow (11, 53, 62 et 85) soutiennent que les lymphocytes font partie intégrante du système des macrophages il est étonnant de voir combien peu d'intérêt le concept de l'athérogenèse d'Anitschkow a pu soulever. La seule explication possible, évidemment, est qu'il soit passé inaperçu. Une discussion plus poussée de l'origine lymphocytaire et monocyttaire des lipophages sera poursuivie dans une partie subséquente de notre travail en ce domaine (66, 67, 68, 73, 74 et 75).

Le rôle des histiocytes tissulaires locaux a été invoqué par plusieurs auteurs, mais une revue de la littérature indique que leur cause semble avoir été très peu défendue. Tompkins (121), il est vrai, a montré leur pouvoir d'accumuler le cholestérol injecté par voie sous-cutanée, de même que leur participation à son métabolisme local. Ce sujet, étudié et analysé antérieurement (67 et 68), a d'ailleurs fait l'objet de travaux subséquents.

La description d'une accumulation des substances lipidiques par les fibroblastes de l'*intima* aortique est très ancienne et remonte aux tout premiers auteurs intéressés au problème de l'athérosclérose (56 et 118). Leur participation à la lésion athéroscléreuse a été maintes fois réitérée et accentuée depuis, sans toutefois résoudre le problème de leur transformation en lipophages. Leary (58) croit que les fibroblastes chargés de lipides représentent en fait des lipophages évolués (87). Altschul (4), pour sa part, a émis l'hypothèse que les cellules musculaires lisses de la *media* pourraient également se prêter à un processus de dé-différenciation et se transformer en lipophages au cours des stades plus avancés de la prolifération de l'athérosclérose. Ce point de vue, cependant, n'a pas soulevé beaucoup de commentaires dans la littérature.

Bien différente, cependant, s'avère l'hypothèse de Leary (58 et 60) que les lipophages soient formés au sein même du système réticulo-endothélial et, en particulier, dans les cellules de Kupffer du

foie et les cellules du système réticulo-endothélial de la surrénale. Ces cellules, gorgées de lipides, seraient transportées par la circulation générale de leur lieu d'origine au poumon, où elles traverseraient les alvéoles par un mouvement amiboïde. Leur entrée dans l'*intima* artérielle serait subséquemment expliquée par le *chemotaxis* que leur confère leur contenu en cholestérol. Des macrophages transportant d'autres types de particules ne pénétreraient pas, en effet, dans le tissu sous-endothélial de l'*intima*. Ici, cependant, Gordon (31) diffère d'opinion et prétend que c'est plutôt en raison de leur faible poids que les lipophages pénètrent dans l'*intima*, poussés par la pression latérale même du sang dans les artères.

Cette théorie a toutefois soulevé une critique sévère et elle peut être considérée comme pratiquement rejetée aujourd'hui (15, 19, 32, 51, 99 et 114). Kuntz (51), Simonton (114) et Harris (32) ont en effet réussi à marquer des cellules du système réticulo-endothélial avec des isotopes radio-actifs, sans toutefois pouvoir retrouver de telles cellules dans les lésions athéromateuses de l'aorte. Duff et McMillan (19), Duff (15) et Plewes (99), de plus, ont observé l'accumulation d'oxyde de thorium dans les lipophages des lésions. Or, l'oxyde de thorium est une substance très lourde et il est, en conséquence, fort invraisemblable que les lipophages chargés de cette substance aient pu être poussés hors du courant sanguin en raison de leur légèreté.

Il ressort donc, de l'analyse qui précède, que même si la morphologie de l'athérosclérose peut apparaître d'une relative simplicité, la nature même des éléments cellulaires participant à sa prolifération demeure très problématique. Le fait qu'il soit impossible d'en arriver à un assentiment unanime, appuyé sur une évidence histologique appropriée, s'avère un plaidoyer éloquent favorisant un nouveau concept pour l'étude du problème.

#### 6. ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE :

Infiniment nombreux peuvent s'avérer les facteurs employés dans la production de l'athérosclérose. Or, c'est précisément en raison du fait

qu'il existe beaucoup trop de concepts et très peu de connaissances précises sur la nature même de la maladie et son mode de production, qu'il est impossible d'en arriver à une définition universellement acceptable de l'athérosclérose. Si l'on admet, d'une part, que la définition d'une maladie devrait inclure à la fois ses caractères clinico-morphologiques propres, les agents étiologiques qui la produisent et, si possible, le ou les facteurs responsables de sa pathogénie, et si, d'autre part, on analyse rapidement le contenu de la figure 1, on comprend maintenant pourquoi il est difficile ou impossible de donner de l'artériosclérose une définition et une étio-pathogénie qui soient simples

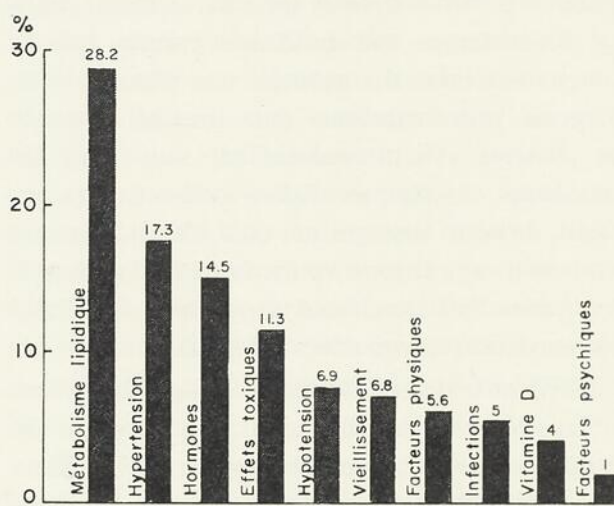


Figure 1. — Variétés des concepts étiologiques de l'artériosclérose présentement favorisés par la recherche expérimentale.

et correctes. La figure 1 présente, de façon synoptique, un relevé de plus de trois mille publications récentes montrant la variété des concepts étiologiques et des opinions émises sur la pathogénie de l'artériosclérose qu'il est possible de retrouver dans la littérature médicale et scientifique contemporaine. Or, une revue bibliographique plus extensive qui remonterait aux origines mêmes de l'intérêt porté à la maladie, rendrait la présentation d'un tel graphique impossible en raison tant de ses dimensions que de la confusion à laquelle il pourrait donner lieu, tant sont nombreux les mécanismes qui ont été, à un moment ou à un autre, proposés comme responsables de l'athérogenèse.

Il est, en effet, possible de retracer, à un siècle de distance, les premières spéculations faites sur le sujet dans les travaux des pathologistes. Ainsi pour Robitanski, les plaques d'athéromatose résultaient d'une accumulation excessive de dépôts plasmatiques sur l'*intima* dus à la pré-existence d'une crase sanguine particulière. Selon Aschoff (9), Virchow au contraire, bien que considérant la dyscrasie sanguine comme un facteur causal possible favorisait plutôt une étiologie mécanique. Or, fait assez curieux, dans son livre *Die Cellularpathologie*, Virchow (122) ne traite aucunement des théories qui lui sont attribuées sur l'étiologie et la pathogénie de l'athérosclérose. Après avoir montré que la lésion athéromateuse est une partie de la couche de l'*intima* elle-même, il laisse le sujet de la théorie de Robitansky en ces termes : « Auf weise diese wird die, auch von Robitansky längere Zeit vertheidigte Ansicht widerlegt, dass es sich ursprünglich um eine Auflagerung auf die Fläche der interen Haut Landele. »

Virchow, dans son livre, décrit deux processus différents. Un premier se présente comme une simple dégénérescence ou métamorphose graisseuse de l'aorte et se situe très superficiellement sur l'*intima*, où il apparaît comme des traînées blanchâtres ou blanc jaunâtre. Il ne doit pas être confondu avec le second processus, qu'il nomme endartérite chronique déformante noueuse, et qu'il croit être de nature inflammatoire « Der an sich passive Charakter des fettigen Endstadiums (Ausganges) ändert nichts an dem activen, irritativen Anfangstadium » (122). C'est en fait le stade actif ou irritatif des lésions athéromateuses initiales qu'il compare à un processus inflammatoire actif ; « ... sodan seine zweite Reihe von Vorgängen, wo wir vor der Fettmetamorphose ein Stadium der Reizung unterscheiden können, welches übereinstimmt mit dem Stadium des Schwellung Vergrößerung Trübung, das wir an anderen entzündeten Stellen sehen » (122).

Il peut paraître superflu de mentionner ici que, bien que la théorie de Virchow d'une étiologie inflammatoire de l'athérosclérose ne soit plus admise aujourd'hui, il n'en reste pas moins, comme

l'a suggéré Ophüls (90), que certains types d'infections puissent jouer un rôle dans la production de la maladie dans un certain nombre limité de cas. Anitschkow (90), par exemple, a fait remarquer que l'atteinte syphilitique de la paroi artérielle prédisposait à l'apparition des lésions d'athérosclérose. De même, le rôle de la fièvre rhumatismale, dans la pathogénie de l'artériosclérose, a aussi été invoqué.

Aschoff (9), pour sa part, appuie fortement la théorie de l'imbibition, où une perte primitive de cohésion de la substance fondamentale, due à l'usure, entraînerait une imbibition de la couche interne de l'aorte par des substances lipidiques et, particulièrement, des esters du cholestérol. Chez l'enfant et jusqu'à la puberté, comme il ne se produit pas de prolifération du tissu conjonctif et qu'il n'existe aucune tendance à la sclérose, la lésion est essentiellement athéromateuse. Une complète régression de telles lésions serait alors possible. A un âge plus avancé, cependant, bien que le mécanisme reste le même, la paroi artérielle est usée, le tissu élastique de qualité inférieure, et il existe une prolifération marquée du tissu conjonctif, qui peut subir des phénomènes de tuméfaction et de dégénérescence et donner naissance aux couches superposées de la dégénérescence hyaline. D'autres régions moins atteintes consisteront surtout d'une infiltration par les lipides du plasma de la substance fondamentale, qui présente alors un aspect tuméfié et semble avoir perdu toute trace de sa cohésion originale.

Revisant à nouveau le problème, Aschoff (10) expose ses vues d'une façon plus concise et il modifie quelque peu sa conception initiale. Il considère alors l'athérosclérose comme un trouble vasculaire trophique, étroitement associé à l'usure de l'âge, et occasionné par tout un ensemble de facteurs de nature à la fois physique et chimique comme, par exemple, un effort mécanique excessif, une altération dans la composition du plasma sanguin relevant de troubles nutritionnels ou d'erreurs du métabolisme interne, ou imputable encore aux glandes endocrines, aux vitamines. D'autres facteurs externes mentionnés vont jusqu'à inclure la température, l'humidité et la lumière.

Une certaine forme de transition entre la théorie de l'usure d'Aschoff et le concept récemment proposé par Hueper d'une insuffisance nutritionnelle de la paroi vasculaire peut être retrouvée dans une publication fort ancienne de Hueck (38), où cet auteur considère en effet l'artériosclérose comme la conséquence d'une foule de facteurs agissant grâce à une altération progressive de la nutrition de la paroi vasculaire « *Prinzipieller fortschreitender Ernährungsstörung der Gefasswand* ». Pour lui aussi, l'artériosclérose doit être considérée comme une maladie d'usure où peut conduire une constellation de processus « *Konstellation der Bedingungen* », sans que ne puisse être mis en évidence, toutefois, aucun facteur étiologique unique, de la manière, par exemple, que le bacille de Koch a été rendu responsable des lésions tuberculeuses. L'auteur, en fait, considère l'artériosclérose au même titre que d'autres maladies du tissu conjonctif, telle l'artérite déformante.

Le concept de la pathogenèse de l'artériosclérose de Hueper (41 et 43), extrêmement vaste et fait pour englober un nombre considérable de facteurs étiologiques, repose sur une atteinte à la nutrition et à l'oxygénation normales de la paroi artérielle. Telle que mentionnée précédemment, pareille perturbation à la nutrition de la paroi vasculaire avait déjà été mentionnée dans le passé ; mais avec Hueper, la théorie originale se développe et se modifie de façon à devenir un vaste mécanisme qui permette d'expliquer les nombreuses variations de l'aspect morphologique de la maladie. Les bases de cette théorie apparaissent solides et sont d'ailleurs appuyées sur un ensemble considérable de faits expérimentaux, aussi bien que d'observations bien connues (39). De plus, compte est tenu des théories existantes. Tout ceci, ajouté à ses propres résultats expérimentaux, a permis à l'auteur de dresser une liste imposante et classifiée des facteurs étiologiques de l'artériosclérose spontanée et expérimentale (43). Ce vaste concept de l'athérogenèse, tel que proposé par Hueper, a été reproduit sur le tableau II, où se trouve succinctement résumé l'essentiel de la contribution de l'auteur. Ce tableau sert très bien à illustrer l'immense variété des facteurs

incriminés dans la production de la maladie. La plupart de ces facteurs ont été étudiés ou considérés par d'autres auteurs, bien que leur mécanisme d'action ait été différemment interprété.

Un point de vue passablement différent, toutefois, a été proposé par Lange (54). Dans une revue extensive se rapportant principalement à la vascularisation et à l'innervation des artères et appuyée par des faits expérimentaux rattachés à l'un ou à l'autre de ces facteurs, l'auteur tente, en effet, de démontrer que des perturbations artérielles peuvent résulter de stimulations variables de leur apport nerveux. Il croit que l'artériosclérose peut être produite par influence nerveuse agissant sur l'apport sanguin de l'adventice, déterminant ainsi un ralentissement de la circulation du liquide tissulaire et, secondairement, une distension des tissus et une dilatation de la lumière vasculaire, suivis d'une infiltration graisseuse de l'*intima* et de la *media* conduisant à l'athérome.

L'origine neurogène de l'artériosclérose a aussi été favorisée par Ricker (103) avec cette différence, cependant, qu'ici était impliqué le tonus neurovasculaire, soit l'action vasoconstrictrice et vasodilatatrice. Ainsi la vasoconstriction, par stimulation, entraîne une augmentation du flot nutritif du sang et une prolifération des éléments de la paroi vasculaire, et plus particulièrement de la *media*. Une stimulation plus forte conduit à une parésie partielle du mécanisme constricteur, associée à imbibition œdémateuse de toute la paroi, par ralentissement du courant sanguin de la zone de l'adventice : les pores de l'*intima* s'élargissent, facilitant un plus grand flot de plasma nutritif de la lumière, et l'*intima* s'hypertrophie secondairement. Une irritation décidément très forte, enfin, amène une paralysie de la *media* avec une nécrose subséquente et de la calcification. La base de ce raisonnement repose donc, en définitive, sur la présomption que la vasoconstriction et la vasodilatation s'accompagnent de modifications contemporaines des mouvements circulatoires des liquides tissulaires des différentes couches de la paroi vasculaire, déterminant en dernier ressort soit une augmentation, soit une diminution de leurs échanges nutritifs.

TABEAU II  
Concept de l'athérogenèse selon Hueber (43). Facteurs impliqués dans l'étiologie de l'artériosclérose spontanée et expérimentale

MÉCANISMES	AGENTS VASOTONIQUES		PRESSION HYDROSTATIQUE INTRAVASculaire		PERTURBATIONS DES COLLOÏDES DU PLASMA		AGENTS ANOXIQUES DU SANG, PERTURBATIONS DANS L'ÉQUILIBRE O <sub>2</sub> et CO <sub>2</sub>
	Hypotoniques	Hypertoniques	Augmentée	Diminuée	Glucidiques	Protéiques	
CAUSIS	Anoxie circulatoire Hyperméabilité vasculaire	Anoxie ischémique par constriction	Anoxie ischémique		Films et précipités sur l'intima entraînant une perturbation des échanges gazeux et des substances nutritives		
	Histamine Insuffisance vasomotrice Hypothyroïdie Insuffisance surrénale	Adrénaline Hormones thyroïdienne et parathyroïdienne Hormones du cortex surrénal et du lobe postérieur de l'hypophyse Angiotonine Tyrosine Tyramine Guanidine	Cardiopathies congénitales Anomalies congénitales de la circulation pulmonaire Plethore sanguine Points de bifurcation artérielle	Atrophie sénile et de non-usage (artères ombilicale, omphalo-mésentérique, hypogastrique, utérines et ovariennes)	Glycogénose	Amylotose Hyperglobulinémie	
ENDOGENES							
EXCÈS	Arsenic Mercure Manganèse Cyanures Monoxyde de carbone Nitrites Nitrates Choc traumatique Réduction de la pression atmosphérique en O <sub>2</sub>	Chlorure de Ba Sels de Ca Vitamine D Suprarénine Ephédrine Ergotamine Hydrastine Digitaline Glucosides Acidose Froid Vibration Traumatismes Effort	Anévrisme artérioveineux Fibrose pulmonaire par infection ou pneumocoque Condition statique anormale Excès de liquides Défaillance circulatoire Travail prolongé	Portion distale des artères dans l'anévrisme artérioveineux Sclérodémie Portions proximale et distale des artères ligaturées	Polyvinyle Méthylcellulose Pectinose Arabiose	Hyperglobulinémie allergique Protéinose expérimentale	Monoxyde de carbone Sulfonamides Nitrites Réduction de la pression atmosphérique en O <sub>2</sub> Empoisonnement à l'oxygène (hypoxidose hyperoxémique)

Le sujet de la vascularité de la paroi artérielle a été très bien étudié par Winternitz (128) et McGraw (69). A l'aide d'injections d'encre de Chine (*Higgins Engrossing Ink*), il a démontré l'existence de *vasa vasorum* originant de l'adventice et traversant la *media* pour se rendre jusqu'à l'*intima*. Il a même pu mettre en évidence, dans l'aorte de la vache, la présence de fines ouvertures de l'*intima* prenant naissance directement dans la lumière centrale et traversant toute l'épaisseur de l'*intima*. La distribution et l'étendue de la vascularité semblent être fonction à la fois de l'âge et de l'absence ou non de trouble dans la paroi artérielle. Le vaisseau malade se montre en effet richement vascularisé à tout âge. Winternitz pense que la présence de certaines substances dans le sang stimulerait l'accroissement de l'endothélium et des capillaires. Sous l'influence de divers facteurs, il se produirait au sein de la paroi artérielle de nombreuses petites hémorragies sur lesquelles apparaîtraient les lésions subséquentes (70).

Le facteur commun à la plupart des théories jusqu'ici mentionnées peut être représenté par une perturbation des échanges nutritifs de la paroi artérielle. Or une conception tout à fait nouvelle se présente avec les écrits de Leary (58, 59 et 60). Le déséquilibre du métabolisme du cholestérol entraîne sa déposition en quantités anormales dans la surrénale, dans le foie et dans d'autres organes riches en éléments du système réticulo-endothélial, où ces cellules doivent proliférer et se charger de l'excès de la substance. Puis elles s'entassent dans les sinus et les lymphatiques pour finalement être rejetées en masse dans la circulation générale et aller aux poumons, dont elles traversent les capillaires grâce à leurs mouvements amiboïdes.

La localisation des lipophages dans la paroi artérielle se fait par *chemotaxis*, dont doit être tenu responsable le cholestérol qu'ils contiennent. Des macrophages transportant d'autres substances ne peuvent, en effet, envahir la couche sous-endothéliale de l'*intima*. De nombreuses expériences, conduites à la fois chez l'homme et chez l'animal, ont montré que des macrophages qui avaient accumulé des types aussi variés de substances

tel que de la silice, des silicates, du charbon, du dioxyde de magnésium, du sulfure de mercure, des teintures colloïdales, des bactéries, des pigments sanguins, et un nombre considérable d'autres particules, n'ont montré aucune tendance à envahir la paroi artérielle.

L'auteur conclut que la lésion initiale de l'athérosclérose, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, consiste dans l'invasion de la couche sous-endothéliale de l'*intima* par des macrophages chargés de cholestérol, sans que ne s'observe au début toute tuméfaction ou toute désintégration de l'*intima* et sans que coexiste toute forme de réaction inflammatoire. L'œdème, la dégénérescence et l'infiltration lymphocytaire représentent tous des phénomènes secondaires.

De telles assertions, évidemment, viennent en complète contradiction avec les observations de nombreux autres auteurs (9, 38 et 122). La plupart des auteurs mentionnés précédemment ont en effet remarqué au moins quelques formes de changement, tels une tuméfaction et un épaississement de l'*intima*, la présence de gouttelettes lipidiques libres dans l'*intima* et la partie interne de la *media*, et ceci, très souvent, avant l'apparition même des lipophages.

Gordon (31), pour sa part, tout en affirmant son allégeance à la théorie de Leary, y apporte cependant quelques modifications. Selon lui, en effet, la cause de la pénétration des lipophages dans l'*intima* aortique doit être recherchée dans leur légèreté même, ce qui fait qu'ils sont repoussés vers la périphérie du courant sanguin, se trouvant ainsi plus près de la paroi vasculaire. En raison de la différence considérable de pression qui existe entre la pression à l'intérieur de l'*intima* et la pression sanguine de la lumière, les lipophages sont ainsi repoussés dans la couche interne de la paroi où leur progression se trouve éventuellement arrêtée par la membrane élastique interne. Certains facteurs mécaniques, tel le simple tourbillonnement du sang à l'entrée de collatérales, faciliteraient la pénétration des lipophages dans l'*intima*.

Duff (17) a une opinion différente de la pathogénie de l'artériosclérose. Pour lui, l'hyperlipémie

et l'hypercholestérolémie sont certes des facteurs essentiels, mais ne peuvent d'elles-mêmes produire la lésion. Il est d'avis que la tuméfaction de la substance fondamentale du tissu sous-endothélial précède et qu'elle est une condition préalable à la déposition des lipides. C'est dans cette substance fondamentale tuméfiée, à la fois de l'*intima* et de la *media*, que se déposeront les lipides libres, amenés par le liquide nutritif d'origine plasmatique (72). Une réponse cellulaire, de deux types soit macrophage et fibroblaste, s'ensuit (72).

Un détournement brusque des données jusqu'ici admises, et devenues en quelque sorte les bases classiques de l'étude expérimentale de l'athérosclérose et un réveil de la théorie tout d'abord formulée par Robitansky sont récemment survenus par les publications de Duguid (21, 22 et 23). Cet auteur retrace, en effet, l'origine de l'athérosclérose dans la fine couche de fibrine déposée sur la surface de l'*intima* de la paroi vasculaire au cours de la formation de thrombose. Alors que prennent place le ramollissement et la dégénérescence graisseuse au centre du thrombus, le processus d'organisation procède vers l'intérieur depuis la zone périphérique de l'*intima*, l'endothélium très rapidement ayant déjà recouvert le thrombus. Sa thèse, cependant, demeure très peu convaincante, surtout qu'il admet lui-même que dans l'athérosclérose de l'aorte, les phénomènes de dégénérescence graisseuse s'observent surtout dans les plans profonds de l'*intima*, où tout lien avec des dépôts de la surface serait difficile à retracer (22).

Il ressort donc de la discussion qui précède, que la pathogénie de l'artériosclérose humaine demeure un problème fort contesté (64, 65, 66 et 76). Un grand nombre de théories ont été proposées et, pour la plupart, peu après réfutées, pour ne pas s'avérer appropriées, surtout pour expliquer tous les aspects de la maladie. A l'heure actuelle, l'importance du cholestérol est admise par la plupart des auteurs, bien que le mécanisme de sa déposition dans l'*intima* artérielle demeure obscure. Une Ecole veut que sa déposition soit précédée par un changement de nature inconnue de la

substance fondamentale de l'*intima*, alors qu'une autre École croit, au contraire, que la déposition du cholestérol est primitive. Les deux Écoles sont généralement d'accord, toutefois, pour admettre qu'une fois la déposition du cholestérol survenue, les phénomènes réactionnels qui s'ensuivent résultent éventuellement dans le développement de lésions artérioscléreuses typiques.

En guise de conclusion, il semble qu'il faille au moins admettre que les pathologistes ont des vues hautement différentes sur les changements qui se produisent au cours de l'athérosclérose et, que l'on accepte ou non l'opinion de McMillan (78) sur le pléiomorphisme des lésions, que le temps n'est pas encore venu où un concept unifié est possible.

#### 7. FACTEURS DE VARIATIONS :

A la suite d'une discussion portant sur l'étiologie et la pathogénie de l'athérosclérose, il apparaît nécessaire de revoir brièvement quelques-uns des facteurs susceptibles d'influencer l'apparition de la maladie.

Le rôle de la tortuosité des artères et des irrégularités de la paroi artérielle a été étudié par Springorum (116), Maljatzkaja (82) et Thiersch (119). Alors que Springorum a été incapable de montrer que le degré d'affaiblissement pariétal de l'artère splénique, sa tortuosité et son atteinte artérioscléreuse étaient le produit de l'âge seul, Maljatzkaja, au contraire, a pu retracer les changements artériels comme un lent processus s'installant vers la fin de la seconde décennie, mais montrant une évolution beaucoup plus rapide au cours de la vieillesse, plus particulièrement au-delà de la cinquième décennie. Cette observation a été confirmée par Stæmmeler. Faisant une étude sur quatre-vingt-dix artères spléniques, Thiersch a remarqué une augmentation de la tortuosité du vaisseau avec l'âge, prédisposant à l'athérosclérose et à une dégénérescence de la *media*. La dégénérescence des fibres élastiques, la fibrose, la dégénérescence mucoïde et la diminution des fibres musculaires militent toutes en faveur du traumatisme mécanique comme agent causal, et peuvent être associés à l'allongement de l'artère.

Certaines maladies ont été incriminées comme facteurs favorisant le développement de l'athérosclérose. L'hypertension, par exemple, se retrouve fréquemment associée à l'athérosclérose (71). Lange (55) pense que, dans ce cas, l'athérosclérose résulte du degré inusité de réponse que montre le vaisseau hypertonique à la stimulation. Une revue sommaire de la fréquence de l'athérosclérose au cours de diverses maladies faite par MacCallum (79) révèle encore, parmi les maladies les plus fréquemment associées, le diabète (104) et la néphrite d'origine vasculaire.

L'influence de la diète a été, évidemment, amplement étudiée (9 et 125). L'évidence semble montrer que, comparaison faite avec un groupe identique de Chinois, la diète riche nord-américaine doit être tenue responsable du plus haut taux d'athérosclérose observé. Or, fait curieux, les Esquimaux dont la diète est extrêmement riche en graisses, ne présentent pas de lipémie (6). Hollman (35) rapporte avoir produit des lésions artérielle typiques, chez le chien, par une alimentation hyperlipidique prolongée pendant une période de huit semaines suivie de l'apparition d'une insuffisance rénale.

Bien qu'une étude extensive ait été faite sur les lipides sanguins et sur leur relation avec l'apparition de l'athérosclérose, les résultats sont ou équivoques ou contradictoires (126). Mjassnikow, Álvarez et Neuschlosz ont noté une augmentation considérable du cholestérol sanguin dans l'artériosclérose. Une élévation des lipides sanguins a été observée dans le diabète compliqué de lésions artérielles par l'Abbé et Heitz. Koulkov, Veiland, Hunt et Maxwell, toutefois, ont rapporté des résultats contraires.

Une étude faite de cas de mort subite chez des individus en bonne santé apparente a permis à Landé et Sperry (52) de conclure qu'il n'existait aucune relation entre la cholestérolémie et le contenu lipidique de l'aorte. Buck et Rossiter (12) ont aussi apporté l'évidence que le contenu lipidique de l'athérome n'était pas de même constitution chimique que celui du sang.

Compte tenu de leurs résultats expérimentaux, Payne et Duff (96 et 97) considèrent l'interrelation

des différents constituants des lipides sanguins beaucoup plus importante que le taux absolu du cholestérol lui-même. Pomeranze et Kunkel (100) ont observé, chez un groupe de diabétiques, que quatre-vingt-douze pour cent des individus atteints des lésions d'athérosclérose montraient quelque anormalité de leurs lipides sanguins. En présence d'une hyperlipémie marquée, la plus grande élévation intéressait la fraction des graisses neutres. Les taux mêmes du cholestérol ne donnaient aucun indice sur l'augmentation des lipides totaux.

Enfin, quelque considération doit être apportée à l'influence des glandes endocrines sur l'athérosclérose. Des travaux ont montré que l'hormone thyroïdienne pouvait diminuer ou prévenir l'athérosclérose expérimentale (6, 8 et 36). Inversement, si la fonction thyroïdienne est déprimée par l'administration de thiouracil, l'athérosclérose apparaît chez le chien soumis à une diète riche en cholestérol, alors qu'en l'absence d'une dysfonction thyroïdienne, aucune lésion ne se produit (117).

L'observation clinique révèle, d'autre part, qu'il existe une relation entre la glande surrénale et l'artériosclérose (126). Dès 1891, d'ailleurs, Josué (45) avait réussi à produire une nécrose et une calcification de la *media*, ainsi qu'un épaississement de l'*intima*, par l'injection d'adrénaline chez le lapin. De telles lésions ont plus tard été reproduites par Langue (54), qui, de plus, a observé des variations dans leur gravité et leur localisation suivant la dose injectée. Anitschkow (8) a aussi rapporté une accélération dans la prolifération des lésions d'athérosclérose après des injections d'adrénaline.

La possibilité d'une influence des hormones sexuelles sur l'apparition de l'athérosclérose ne doit pas, non plus, être négligée. L'hypertension, dont s'accompagne souvent la ménopause, est un fait clinique d'observation quotidienne. Expérimentalement, Muruta et Kataoka (88) ont pu produire des lésions d'athérosclérose avec une diète enrichie de lanoline beaucoup plus rapidement chez des animaux castrés que chez des normaux. Il est évident que, même du seul point de vue pratique, la question de savoir, d'une part, si les perturbations lipidiques et l'augmentation des

# VICHY CÉLESTINS

EAU MINÉRALE ALCALINE NATURELLE, PROPRIÉTÉ DE L'ÉTAT FRANÇAIS.

FOIE, VOIES BILIAIRES  
VOIES DIGESTIVES  
ÉQUILIBRE DE LA  
NUTRITION

LE TONIQUE MINÉRAL TOUT INDICÉ DANS LES SOINS POST-OPÉRATOIRES  
A jeun, aux repas, au coucher

Méfiez-vous des substitutions  
prescrivez **CÉLESTINS**

RECOMMANDÉE PAR  
LE CORPS MÉDICAL  
DANS LE MONDE ENTIER

Importateurs : HERDT & CHARTON, Inc., 2245, rue Viau, Montréal.

# Les infections des voies urinaires répondent à la thérapie au "Thiosulfil" Sulfaméthizol dans la proportion de 75%

Au cours d'une période de 7 ans, on a traité 3057 sujets au "Thiosulfil" à action brève. Or les résultats ont été excellents dans 75 p. cent des cas et le médicament a été très bien toléré. Ce n'est là qu'un des nombreux rapports dont la liste s'allonge sans cesse et qui ont confirmé l'efficacité et la sécurité exceptionnelles du "Thiosulfil" dans le traitement à court et à long terme des infections des voies urinaires. Il n'est pas étonnant que le "Thiosulfil" soit considéré

comme le plus sûr et le plus efficace sulfamidé des voies urinaires.

LE DUO-PAK "THIOSULFIL" comporte 1 "Thiosulfil"-A Forte (comprimés jaunes) pour traitement d'attaque et analgésie et le "Thiosulfil" Forte pour traitement d'entretien à long terme. Le Duo-Pak "Thiosulfil" constitue le plus logique régime thérapeutique des infections des voies urinaires.



**Indications:** Le "Thiosulfil" est indiqué pour la répression de l'infection et l'analgésie dans les cas de cystite, pyélie, prostatite, urétrite, pyélonéphrite et autres infections des voies urinaires; en présence de dysurie, de pollakiurie et de ténésme vésical; en prophylaxie des complications dues à l'infection ascendante; à titre de mesure prophylactique double en cas de cathétérisme de même qu'en post chirurgie, titre de mesure analgésique et prophylactique après manœuvres diagnostiques avec recours d'instruments. **Posologie recommandée:** Un comprimé jaune (no 1) quatre fois par jour pendant trois jours. Par la suite, un comprimé blanc (no 2) quatre fois par jour pendant sept jours. Restreindre la prise de liquides; en cas de miction nocturne, majorer la dose d'un comprimé. **Contre-indications:** Le "Thiosulfil" est contre-indiqué chez les personnes allergiques aux sulfamides. De plus, le chlorhydrate de phénylazo-diamino-pyridine que renferme le comprimé no 1 est contre-indiqué dans la glomérulo-néphrite chronique, la pyélonéphrite de la grossesse accompagnée de troubles gastro-intestinaux, l'hépatite grave et l'urémie. **Effets secondaires:** Le "Thiosulfil"; à l'instar d'autres sulfamidés, a pu causer de l'hémolyse et de degré quelconque d'anémie. **Présentation:** Le Duo-Pak "Thiosulfil" contient 40 comprimés. **Le "Thiosulfil" est du sulfaméthizol Ayerst**

**LABORATOIRES AYERST**, division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal, Québec

traînées grassieuses de l'aorte observées à la puberté et, d'autre part, si la plus haute fréquence de l'athérosclérose observée au cours du vieil âge relèvent de la fonction endocrine, mérite certaine considération et demande une étude plus poussée.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMI, J. G., The nature of the arteriosclerotic process, *Am. M. Med. Sc.*, **138** : 485, 1909.
2. ALBERT, Z., Die Veränderungen der Aorta bei Kindern und ihre Verhältnis zur Atherosklerose, *Virchows Arch. Path. Anat.*, **303** : 265, 1939.
3. ALTSCHUL, R., Histologic analysis of arteriosclerosis, *Arch. Path.*, **38** : 305, 1944.
4. ALTSCHUL, R., Selected studies on arteriosclerosis, *Charles C. Thomas*, Springfield, Ill., 1950.
5. ALTSCHUL, R., Experimental cholesterol arteriosclerosis, *Arch. Path.*, **51** : 617, 1951.
6. ANDERSON, W. A. D., Pathology, *The C. V. Mosby Co.*, Saint-Louis, 1948.
7. ANITSCHKOW, N., Ueber die Veränderungen der Kaninchenaorta bei Experimenteller Cholesterinsteatose, *Beitr. Z. Path. Anat. U. Z. allg. Path.*, **56** : 379, 1913.
8. ANITSCHKOW, N., Experimental arteriosclerosis in animals : COWDRY, E. V., A survey of the problem, p. 271, New-York, *The MacMillan Co.*, 1933.
9. ASCHOFF, L., Vorträge über Pathologie, *Gustav Fischer*, Jena, 1925.
10. ASCHOFF, L., Arteriosclerosis, E. V. COWDRY, *The MacMillan Co.*, N. Y., Introduction, p. 1, 1933.
11. BLOOM, N., The histogenesis of essential lipoid histiocytosis (Niemann-Pick's diseases), *Arch. Path.*, **6** : 827, 1928.
12. BUCK, R. C., et ROSSITER, R. J., Lipids of normal and arteriosclerotic aortas : a chemical study, *Arch. Path.*, **51** : 224, 1951.
13. CARDEN, G. A., The effect of double ligation, *Yale J. Biol. Med.*, **9** : 39, 1936.
14. CUMMINGHAM, R. S., The physiology of the endothelial cell, especially its permeability, under normal and pathological conditions, *Am. Rev. Tuberc.*, **9** : 491, 1924.
15. DAVSON, H., et DANIELLI, J. F., The permeability of natural membranes, *Cambridge University Press*, p. 106, 1943.
16. DUFF, G. L., Experimental cholesterol arteriosclerosis and its relationship to human arteriosclerosis, *Arch. Path.*, **20** : 259, 1935.
17. DUFF, G. L., The nature of experimental cholesterol arteriosclerosis in the rabbit, *Arch. Path.*, **22** : 161, 1936.
18. DUFF, G. L., The pathogenesis of atherosclerosis, *Can. med. Assoc. J.*, **64** : 387, 1951.
19. DUFF, G. L., et McMILLAN, G. C., The accumulation of colloidal thorium dioxide in the lesions of experimental cholesterol atherosclerosis, *Circulation*, **2** : 465, 1950.
20. DUFF, G. L., et McMILLAN, G. C., Pathology of atherosclerosis, *Am. J. Med.*, **11** : 92, 1951.
21. DUGUID, J. B., Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis, *J. Path. Bact.*, **58** : 207, 1946.
22. DUGUID, J. B., Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis, *J. Path. Bact.*, **60** : 57, 1948.
23. DUGUID, J. B., Pathogenesis of atherosclerosis, *Lancet*, (No. 21) **2** : 1949.
24. DWYER, H. L., The vascular and cerebral complications of nephritis in children, *South Med. J.*, **24** : 534, 1931.
25. FANGMAN, R. J., et HELLWIG, C. A., Histology of coronary arteries in new-born infants, *Am. J. Path.*, **23** : 901, 1947.
26. FISHER, C. M., Atherosclerosis of the carotid arteries, *Circulation*, **6** : 457, 1952.
27. FOOT, N. C., Studies on endothelial reactions, *J. Exp. Med.*, **35** : 271, 1921.
28. FOOT, N. C., The endothelial phagocytes, *Anat. Rec.*, **30** : 15, 1925.
29. GAISER, D. N., et LECOMPTE, P. M., The effect of injection of tubercle bacilli and of colloidal cholesterol, *Yale J. Biol. Med.*, **9** : 45, 1936.
30. GEIRINGER, E., Intimal vascularisation and atherosclerosis, *J. Path. Bact.*, **63** : 201, 1951.
31. GORDON, I., Mechanism of lipophage deposition in atherosclerosis, *Arch. Path.*, **44** : 247, 1947.
32. HARRIS, P., Are foamy cells in atheroma of reticulo-endothelial origin? *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **79** : 455, 1952.
33. HIRSCH, E. F., et WEINHOUSE, S., The rôle of the lipids in atherosclerosis, *Physiol. Rev.*, **23** : 185, 1943.
34. HIRSCH, S., L'atheroma aortique des enfants, *Cardiologia*, **5** : 122, 1943.
35. HOLMAN, R. L., et SWANTON, M. G., « Dietary factor » in necrotizing arteritis in dogs, a lipid substance, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **63** : 87, 1946.
36. HORLICK, L., DAUBER, D., et KATS, L. N., Thyroid and experimental atherosclerosis in the chicken, *Am. Heart J.*, **35** : 860, 1948.
37. HORN, H., et FINKELSTEIN, L. E., Arteriosclerosis of the coronary arteries and the mechanism of their occlusion, *Am. Heart J.*, **19** : 655, 1940.
38. HUECK, W., Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose, *Münch. Med. Wschr.*, **67** : 535, 1920.
39. HUEPER, W. C., The etiology and causative mechanism of arteriosclerosis and atheromatosis, *Medicine*, **20** : 397, 1941.
40. HUEPER, W. C., Experimental studies in cardiovascular pathology, *Arch. Path.*, **34** : 883, 1942.
41. HUEPER, W. C., Arteriosclerosis, *Arch. Path.*, **38** : 162, 1944.
42. HUEPER, W. C., Experimental studies on the therapy and the prevention of degenerative vascular diseases, *Arch. Path.*, **38** : 381, 1944.
43. HUEPER, W. C., The relation between etiology and morphology in degenerative and sclerosing vascular disease, *Biol. Symp.*, **11** : 1, 1945.
44. HUGHES, F. W. T., et PERRY, C. B., Senile arterial changes in a child aged seven weeks, *Brit. Med. Chir. J.*, **46** : 219, 1929.
45. JOSUÉ, Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines, *Arch. für Klin. Virchows*, **248** : 463, 1924.
46. JUCKER, P., Über die Nekrose in der Arteriosklerotischen Platte und ihre Beziehung zum Atherom, *Virchows Arch. für Path. Anat.*, **295** : 301, 1935.

47. KATZ, L. N., et STAMLER, J., Experimental atherosclerosis *Circulation*, Pub., 1953.
48. KIMMELSTIEL, R., Zur Kenntnis der Galaktosidstoffwechsels, *Virchows Arch. für path. Anat.*, **282**: 402, 1931.
49. KLOTZ, O., Vascular changes following intravenous injections of fat and cholesterol, *J. Med. Research*, **33** : 157, 1915.
50. KLOTZ, O., et MANNING, M. F., Fatty streaks in the intima of arteries, *J. Path. Bact.*, **16** : 211, 1911.
51. KUNTZ, A., et SULKIN, N. M., Lesions induced in rabbit by cholesterol feeding, with special reference to their origin, *Arch. Path.*, **47** : 248, 1949.
52. LANDE, K. E., et SPERRY, N. M., Human atherosclerosis in relation to the cholesterol content of the blood serum, *Arch. Path.*, **22** : 301, 1936.
53. LANG, F. J., Rôle of endothelium in the production of polyblasts (mononuclear wandering cells) in inflammation, *Arch. Path.*, **1** : 41, 1926.
54. LANGE, F., Studien zur Pathologie der Arterien insbesondere zur Lehre von der Arteriosklerose, *Virchows Arch. path. Anat.*, **248** : 463, 1924.
55. LANGE, F., Hypertension in relation to arteriosclerosis, E. V. COWDRY, *Arteriosclerosis: A survey of the problem*, The MacMillan Co., N.-Y., p. 515, 1933.
56. LANGHANS, T., Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Arterien, *Virchows Arch. Path. Anat.*, **36** : 187, 1866.
57. LEARY, T., Experimental atherosclerosis, in the rabbit compared with human (coronary) atherosclerosis, *Arch. Path.*, **17** : 453, 1934.
58. LEARY, T., Atherosclerosis: Special consideration of aortic lesions, *Arch. Path.*, **21** : 419, 1936.
59. LEARY, T., Atherosclerosis: etiology, *Arch. Path.*, **21** : 459, 1936.
60. LEARY, T., The genesis of atherosclerosis, *Arch. Path.*, **32** : 507, 1941.
61. LEHNHERR, E. R., Arteriosclerosis and diabetes mellitus, *New Eng. J. Med.*, **208** : 1307, 1933.
62. LEWIS, M., The formation of macrophages, epithelial cells and giant cells from leukocytes in incubated blood, *Am. J. Path.*, **1** : 91, 1925.
63. MCARTHUR, C. S., The acetone-soluble lipid of the atheromatous aorta, *Biochem. J.*, **36** : 559, 1942.
64. MCGRAW, J.-W., Studies on the pathogenesis of experimental atherosclerosis with particular reference to connective tissue and capillary resistance, *M. Sc. thesis, McGill University, Montréal*, 1959.
65. MCGRAW, J.-Y., Etude de la pathogénie de l'athérosclérose expérimentale, *Thèse de Ph. D., université de Montréal, Montréal*, 1960.
66. MCGRAW, J.-Y., Studies on the pathogenesis of experimental atherosclerosis with particular reference to connective tissue and capillary resistance. 1. Summary, introduction and review of the literature, *Laval méd.*, **34** : 1001, 1963.
67. MCGRAW, J.-Y., Studies on the pathogenesis of experimental atherosclerosis with particular reference to connective tissue and capillary resistance. 2. Experimental procedures, *Laval méd.*, **34** : 1128, 1963.
68. MCGRAW, J.-Y., Study on the reaction on the subcutaneous connective tissue to locally injected egg yolk, *Laval méd.*, **35** : 313, 1964.
69. MCGRAW, J.-Y., Study of capillary resistance in experimental cholesterol atherosclerosis, *Laval méd.*, **35** : 459, 1964.
70. MCGRAW, J.-Y., Study of bleeding time and clotting time in experimental cholesterol atherosclerosis, *Laval méd.*, **35** : 557, 1964.
71. MCGRAW, J.-Y., Study of blood pressure in experimental cholesterol atherosclerosis, *Laval méd.*, **35** : 796, 1964.
72. MCGRAW, J.-Y., Study of necropsy findings in experimental cholesterol atherosclerosis, *Laval méd.*, **35** : 802, 1964.
73. MCGRAW, J.-Y., Study of the interrelationship of serum cholesterol level, aorta cholesterol content, and the degree of atherosclerosis in experimental cholesterol, *Laval méd.*, **75** : 909, 1964.
74. MCGRAW, J.-Y., Studies on the pathogenesis of experimental atherosclerosis with particular reference to connective tissue and capillary resistance. 9. General discussion of experiments and conclusions, *Laval méd.*, **36** : 416, 1965.
75. MCGRAW, J.-Y., The interrelationship of hypercholesterolemia, vascular endothelium and connective tissue metabolism in arteriosclerosis. A working hypothesis, *Laval méd.*, **36** : 656, 1965.
76. a) MCGRAW, J.-Y., Etude de la pathogénie de l'artériosclérose. Sommaire et introduction, *Laval méd.*, **37** : 41, 1966.  
b) MCGRAW, J.-Y., Etude de la pathogénie de l'artériosclérose. Rappel historique et classification de l'artériosclérose, *Laval méd.*, **37** : 54, 1966.
77. MCJUNKIN, F. A., The phagocytic activity of vascular endothelium of granulation tissue, *Am. J. Path.*, **4** : 587, 1928.
78. MCMILLAN, G. C., Pleomorphism of the lesions of arteriosclerosis, *Minnesota Med.*, **38** : 746, 1955.
79. MACCALLUM, W. G., Acute and chronic infections as etiological factors in arteriosclerosis. A survey of the problem, E. V. COWDRY, *MacMillan Co.*, 1933.
80. MALESCHW, B. F., Einige Histologische Beobachtungen am isolierten Kaninchen Ohre, *Arch. Klin. Med.*, **259** : 379, 1926.
81. MALESCHW, B. F., Ueber die Reaktion des Endothels der Art. Carotis des Kaninchen bei doppelter Unterbindung, *Arch. path. Anat. Physiol.*, **272** : 727, 1929.
82. MALJATZKA, M. I., Ueber die Atherosklerose der Baucharterien, *Beitr. Path. Anat.*, **94** : 81, 1934-35.
83. MALLORY, F. B., Pathological technique, *W. B. Saunders Co.*, Philadelphie, 1938.
84. MARCHAND, F., Über Arteriosklerose, *Verhandl. d. 21 Kong. f. inn. Med.*, p. 23, 1904.
85. MAXIMOW, A. A., The macrophages or histiocytes, dans COWDRY, E. V., *Special cytology*, Vol. 1, *Paul Hoeber Inc.*, N.-Y., chap. 14, 1928.
86. MEEKER, D. R., et JOBLING, J. W., A chemical study of arteriosclerotic lesions in the human aorta, *Arch. Path.*, **18** : 252, 1934.
87. METCHNIKOFF, E., Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation, *S. Masson*, Paris, p. 124.
88. MURATA, et KATAOKA, Sh., *Jap. Path. Ser.*, **27** : 1917, cité par ASCHOFF, L., *Vorträge über Pathologie*, *Gustav Fischer*, Jena, p. 81, 1915.
89. OPHÜLS, N., Spontaneous arteriosclerosis of the aorta (atheroma) in a rabbit, *J. A. M. A.*, **48** : 326, 1907.
90. OPHÜLS, N., The pathogenesis of arteriosclerosis, in COWDRY, E. V., *Arteriosclerosis*, Chap. 9, *MacMillan Co.*, N.-Y., 1933.

# Rynatan\*

(Tabletes)



*toute la journée... toute la nuit  
soulagement de la sinusite,  
de la rhinite, du coryza  
et du rhume des foins—  
avec une absence remarquable  
de réactions secondaires*

#### FORMULE :

Chaque tablete renferme :

Tannate de Phényléphrine . . . . . 25.0 mg.  
Tannate de Prophenpyridamine . . . 37.5 mg.  
Tannate de Mépyramine . . . . . 37.5 mg.

#### INDICATIONS :

Sinusite, rhinite, coryza, rhume des foins,  
et une variété d'affections allergiques ou  
associées.

#### POSOLOGIE :

Adultes : 1 tablete deux fois par jour.

Enfants : De 12 ans et plus, 1 tablete  
par jour. De 6 à 11 ans — ½ tablete deux  
fois par jour.

La dose peut être augmentée ou diminuée,  
selon l'avis du médecin.

#### PRÉSENTATION :

Flacons de 30 et 500 tabletes.

## AVANTAGES

- Procure 10 à 12 heures de soulagement avec une seule dose orale.
- Dégage les voies respiratoires ● Soulage les maux de têtes sinusaux.
- Enraye le larmolement et le picotement des yeux et du nez.
- Arrête l'écoulement nasal.

**PRÉCAUTION :** Doit être employé sur le conseil du médecin seulement.

Echantillon envoyé aux médecins sur demande.

Préparé par NEISLER LABORATORIES, INC., Decatur, Illinois, U.S.A.

Représentants exclusifs au Canada

**Herdt & Charton Inc.**

2245 RUE VIAU • MONTRÉAL, P.Q.

\*Marque déposée au Canada

une association  
remarquable

**Albamyacin T**  
novobiocine/tétracycline



L'association de novobiocine et de tétracycline qu'est l'Albamyacin T exerce une action complémentaire remarquable qui "ouvre" la voie à la destruction de la cellule bactérienne. L'explication de cette action réside dans la propriété de la novobiocine d'isoler le magnésium<sup>1,2,3</sup>, élément dont on sait qu'il stabilise la membrane cytoplasmatique contre sa pénétration par la tétracycline.<sup>4,5</sup> Cette action prépare la voie à la tétracycline: celle-ci peut pénétrer dans la membrane cytoplasmique et exercer son action destructrice sur le cytoplasme bactérien. De sorte que la novobiocine et la tétracycline agissent en équipe non seulement pour détruire une vaste gamme de bactéries, mais elles agissent ensemble en profondeur pour atténuer le phénomène de la résistance.

**Présentation:** Capsules—En flacons de 16 et de 100 capsules; granulés aromatisés—flacons de 40 et de 60 c.c. (après solubilisation).

**Documentation détaillée envoyée sur demande.**

1. Brock, T. D.: Science, **136**:316-317 (27 avril 1962).
2. Wood, W. B., and Archer, G. W.: Paediatric Clin. N. Amer., **8**:969-980 (nov. 1961).
3. Fingold, D. S.: New Eng. J. Med., **269**:900-906 (24 oct. 1963).
4. Johnson, E. J., and Colmer, A. R.: Antibiot. & Chemo., **7**:521-526 (oct. 1957).
5. Antibiotic Resistance of Cells Described: J.A.M.A. **189**:30 (7 sept. 1964)

MARQUE DÉPOSÉE: ALBAMYCIN CF 3022.1

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO

**Upjohn**

Téléphone : 529-5741

**W. BRUNET & CIE**  
**LIMITÉE**

PHARMACIE EN GROS

*Au service de la profession médicale*

600 est, boulevard Charest, - Québec 2, P. Q.

*Il y a une succursale dans votre localité pour vous servir*

**LA BANQUE D'ÉCONOMIE DE QUÉBEC**  
(THE QUEBEC SAVINGS BANK)

Siège social : 1161, rue Saint-Jean, - Québec.

J.-ELZÉAR DION, *président*

JULES RICHARD, *vice-président*

**TREMBLAY & DION, Inc.**  
PHOTO - LITHOGRAPHIE

Téléphone : 522-6427

725, côte d'Abraham, Québec.

**GERMAIN CHABOT, A. D. B. A.**  
ARCHITECTE

*Domicile :*  
1290, des Gouverneurs  
Téléphone : 527-8256

*Bureau :*  
281, chemin Sainte-Foy  
Téléphone : 529-9095

Téléphone : 681-4119

**MAINGUY, JARNUSZKIEWICZ & BOUTIN**  
ARCHITECTES

1327, avenue Maguire, -

QUÉBEC 6, P. Q.

91. PAGE, I. H., Nature of the chemical changes occurring in atheromatosis, *Ann. Int. Med.*, **14** : 1741, 1941.
92. PAGE, I. H., et MENSCHICK, W., Spektrographischer Nachweis eines Begleiters des Cholesterins aus Verkalkten Aorten, *Die Naturwissenschaften*, **18** : 585, 1930.
93. PAGE, I. H., et MENSCHICK, W., Destruction of cholesterol by animal organism, *J. Biol. Chem.*, **97** : 359, 1932.
94. PATERSON, J. C., Vascularization and hemorrhage of the intima of arteriosclerotic coronary arteries, *Arch. Path.*, **22** : 313, 1936.
95. PATERSON, J. C., Capillary rupture with intimal hæmorrhage as a causative factor in coronary thrombosis, *Arch. Path.*, **25** : 474, 1938.
96. PAYNE, T. P. B., et DUFF, G. L., Serum lipids and their fractionation in alloxan diabetes in the rabbits, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **75** : 332, 1950.
97. PAYNE, T. P. B., et DUFF, G. L., The effect of Tween 80 on the serum lipids and the tissues of cholesterol-fed rabbits, *Circulation*, **2** : 460, 1950.
98. PERMAR, H. H., The function of the endothelial cell in pathological conditions, especially in tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc.*, **9** : 507, 1924.
99. PLEWES, J. N., Nature and origin of the xanthoma cell, *Arch. Path.*, **17** : 177, 1934.
100. POMERANZE, J., et KUNKEL, H. G., Serum lipids and atherosclerosis in diabetes mellitus, *Circulation*, **2** : 460, 1950.
101. PUNTIGAM, F., *Beitr. z. Gerichtl. Med.*, **11** : 106, 1931.
102. RIBBERT, H., Die Arteriosklerose, *Dtsch. Med. Wschr.*, **44** : 953, 1918.
103. RICKER, G., Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien, *Spec. Path. Anat. & Path. Renouf Pub. Co. Montréal*, p. 93, 1938.
104. ROOT, H. F., Diabetes and arteriosclerosis in youth, *Am. Heart J.*, **35** : 860, 1948.
105. ROSENTHAL, S. R., Studies in atherosclerosis : chemical, experimental and morphologic. Rôles of cholesterol metabolism, blood pressure and structure of the aorta : the fat angle of the aorta (F. A. A.), and the infiltration-expression theory of lipid deposit, *Arch. Path.*, **18** : 827, 1934.
106. ROTA, A. N., Surface studies on the arterial intima, *M. Sc. Thesis, Path., McGill University*, 1953.
107. RUFFER, M. A., On arterial lesions found in egyptian mummies, *J. Path. Bact.*, **15** : 453, 1911.
108. SANDERS, W. E., Atherosclerosis, with special reference to the physiological development and pathological changes in the intima, *Am. J. Med. Sc.*, **142** : 727, 1911.
109. SCHLOSSMANN, N. C., Fibrinoid necrosis in arteriosclerosis, *Arch. Path.*, **34** : 365, 1942.
110. SCHMIDTMANN, M., Des Vorkommen der Arteriosklerose bei Jugendalter und seine Bedeutung für die Aetiologie des Leidens, *Virchows Arch. path. Anat.*, **255** : 206, 1925.
111. SCHÖNHEIMER, R., Zur Chemie der gesunden und der Atherosklerotischen Aorta. Ueber die Quantitativen Verhältnisse des Cholesterins und des Cholesterinester, *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, **160** : 61, 1926.
112. SCHÖNHEIMER, R., Zur Chemie des gesunden und der atherosklerotischen Aorta, *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, **177** : 143, 1928.
113. SCHÖNHEIMER, R., Bestehen Beziehungen zwischen Ergosterin und der Aorten-verkalkung bei menschlicher Atherosklerose, *Z. f. Physiol. Chem.*, **211** : 65, 1932.
114. SIMONTON, J. H., et GOFMAN, J. W., Macrophage migration in experimental atherosclerosis, *Circulation*, **4** : 557, 1951.
115. SMYTH, F. S., et GOLDMAN, L., Renal rickets with metastatic calcification and parathyroid dysfunction, *Am. J. Dis. Child.*, **48** : 506, 1934.
116. SPRINGORUM, W., Arterien-schlingelung und Arteriosklerose Untersuchungen und der Arteria lienalis, *Virch. Arch. path. Anat.*, **290** : 733, 1933.
117. STEINER, A., et KENDALL, F. E., Atherosclerosis and arteriosclerosis in dogs following ingestion of cholesterol and thiouracil, *Arch. Path.*, **42** : 433, 1946.
118. STROGANOW, Recherches sur l'origine des éléments cellulaires dans l'endartérite de l'aorte, *Arch. Physiol.*, **3** : 325, 1876.
119. THIERSCH, H., Beiträge zur Pathologie der Arteria lienalis, *Beitr. path. Anat.*, **96** : 147, 1935.
120. THOMA, R., Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den Mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes. Erste Mitteilung. Die Rückwirkung des Verschlusses der Nebenarterien und des arterosen Ganges auf die Structur der Aortenwand, *Virchows, Arch. f. path. Anat.*, **93** : 443, 1883.
121. TOMPKINS, E. H., Reaction of the reticulo-endothelial cells to subcutaneous injections of cholesterol, *Arch. Path.*, **42** : 299, 1946.
122. VIRCHOW, R., Die Cellular Pathologie, *August Hirsch, Berlin*, p. 459, 1871.
123. WEINHOUSE, S., et HIRSCH, E. F., Chemistry of Atherosclerosis. I. Lipid and calcium content of the intima and of the media of the aorta with and without atherosclerosis, *Arch. Path.*, **29** : 31, 1940.
124. WEINHOUSE, S., et HIRSCH, E. F., Atherosclerosis. II. The lipids of the serum and tissues in experimental atherosclerosis of rabbits, *Arch. Path.*, **30** : 856, 1940.
125. WEISS, S., et MINOT, G., Nutrition in relation to arteriosclerosis, COWDY, E. V., Arteriosclerosis : A survey of the problem, *The MacMillan Co., N.-Y.*, Chap. 8, 1943.
126. WELLS, H. G., The chemistry of arteriosclerosis, dans COWDY, E. V., Arteriosclerosis : A survey of the problem, *The MacMillan Co., N.-Y.*, p. 11, 1933.
127. WINDAUS, A., Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern, *Z. f. physiol. Chem.*, **67** : 174, 1910.
128. WINTERNITZ, J. C., THOMAS, R. M., et Lecompte, P. M., The biology of arteriosclerosis, *Ch. C. Thomas, Baltimore, Md.*, 1938.
129. ZEEK, P. M., A chemical analysis of atherosclerotic lesions in human aorta, *Am. J. Path.*, **12** : 115, 1936.
130. ZINSERLING, W. B., Untersuchungen ueber Atherosklerose. I. Ueber die Aortenverfettung bei Kindern, *Virchow Arch. f. Path. Anat.*, **255** : 676, 1935.

R. P. PETERSON. **Cell size and rate of protein synthesis in ventral horn neurones.** (Volume moléculaire et taux de synthèse protéinique dans les neurones de la corne antérieure.) *Science*, **153** : 1413-1414, (sept.) 1966.

Une relation inverse a déjà été démontrée entre le volume des cellules motrices et leur excitabilité. Dans le but de vérifier si le taux de synthèse protéinique avait une relation avec leur degré d'activité motrice, l'auteur a étudié la captation de la phénylalanine tritiée par les cellules de différents volumes de la corne antérieure de la moelle chez la souris.

Les données obtenues confirment que les cellules motrices les plus petites ont un plus haut niveau d'activité et un seuil d'excitabilité plus bas alors que la synthèse protéinique est relativement plus importante dans celles-ci que dans les neurones ayant un volume supérieur. L'auteur suggère que le niveau d'activité des neurones détermine le taux de synthèse protéinique à l'intérieur de ces cellules.

Fernand LABRIE

James C. MERSHON et John C. PIETRICH. **Hereditary Addison's disease and multiple endocrine adenomatosis in a kindred.** (Maladie d'Addison héréditaire et syndrome de polyadénomes endocriniens dans une même famille.) *Ann. Int. Med.*, **65** : 252-258, (août) 1966.

Depuis quelques années, on a trouvé de plus en plus de syndromes polyendocriniens. Cet article rapporte le cas d'une famille dont la mère était atteinte d'un carcinome surrénalien et de multiples adénomes endocriniens et dont quatre enfants souffraient de maladie d'Addison.

Le diagnostic de maladie d'Addison fut confirmé dans un cas par l'autopsie et prouvé par les tests de laboratoires dans les trois autres cas. Des tests immunologiques ont démontré la présence d'anticorps antisurréaliens chez les trois sujets vivants atteints de la maladie d'Addison et chez un de leurs frères sans syndrome clinique d'Addison. Des anticorps antiparathyroïdiens ont été retrouvés chez deux sujets addisoniens et des anticorps antithyroïdiens chez l'un d'eux.

Il y a de plus en plus d'évidence qu'un processus d'auto-immunité soit responsable de plusieurs endocrinopathies. Un concept d'un système antigène-anticorps commun à plusieurs glandes endocrines a été mis de l'avant par quelques auteurs. Cependant même si la présence d'anticorps antisurréaliens signifie une atrophie surrénalienne, le véritable rôle de ces auto-anticorps n'est pas complètement établi : ces anticorps peuvent très bien résulter d'un processus morbide sans en être la cause.

La présence de maladie d'Addison chez quatre membres de la même famille avec la présence d'anticorps antisurréaliens suggère qu'un processus d'auto-immunité peut avoir causé l'insuffisance surrénalienne dans cette famille et renforce l'hypothèse d'une prédisposition génétique à une auto-immunité anti-surrénalienne dans la maladie d'Addison idiopathique familiale.

Georges PELLETIER

Arnold J. EISENFELD et Julius AXELROD. **Effect of steroid hormones, ovariectomy, oestrogen pretreatment, sex and immaturity on the distribution of <sup>3</sup>H-Estradiol.** (Effet des hormones stéroïdiennes, de l'ovariectomie, d'un traitement préalable aux œstrogènes, du sexe et de l'immaturité sur la distribution de l'œstradiol tritié.) *Endocrinology*, **79** : 38-42, (juil.) 1966.

On a démontré à l'aide d'œstrogènes radioactifs que certains organes possèdent des sites de liaison spécifiques pour l'œstradiol. En effet, l'œstradiol-<sup>3</sup>H s'accumule de façon sélective dans l'utérus, le vagin et l'antéhypophyse. Au niveau du système nerveux central, cette rétention se situe dans l'hypothalamus, la région préoptique, le septum et, de plus, certains neurones concentrent de façon spécifique les œstrogènes. Ces organes ont cependant une capacité de liaison qui est limitée puisqu'elle est saturée par de petites doses d'œstradiol. Il existe en outre une compétition, comme entre le norethynodrel et l'œstradiol.

La présente étude a démontré que l'administration d'œstrone ou d'œstriol 30 secondes avant

**SUPPOSITOIRES ADULTES — ENFANTS — BÉBÉS**



# Broncho-grippol

FORMULE	ADULTES	ENFANTS	BÉBÉS
Acétylsalicylate de Ca . . . . .	0.40 gm	0.200 gm	0.050 gm
Dihydroxypropylthéophylline . . . . .	0.15 "	0.100 "	0.015 "
Sulfate de Quinine . . . . .	0.05 "	0.030 "	—
Racine d'aconit pulv. . . . .	0.02 "	0.005 "	0.001 "
Gualacol . . . . .	0.05 "	0.030 "	0.002 "
Eucalyptol . . . . .	0.05 "	0.030 "	0.020 "
Camphosulfonate de Na . . . . .	0.05 "	0.020 "	0.010 "
Excipient spécial q.s.			

**INDEX THÉRAPEUTIQUE**

De par la synergie existant entre ses composants, le Broncho-Grippol est doué des propriétés les plus efficaces comme antipyrétique, comme antiseptique des voies respiratoires, comme eupnéisant et comme cardio-protecteur.

**Les Produits Junod, Suisse.**  
Seuls distributeurs au Canada

- GRIPPE
- BRONCHO-PNEUMONIES
- REFROIDISSEMENTS SAISONNIERS
- LARYNGITES
- BRONCHITES
- TRACHÉITES
- PNEUMONIES
- ÉTATS FÉBRILES
- STATUS POST-OPÉRATOIRE

**Herdt & Charton Inc.**

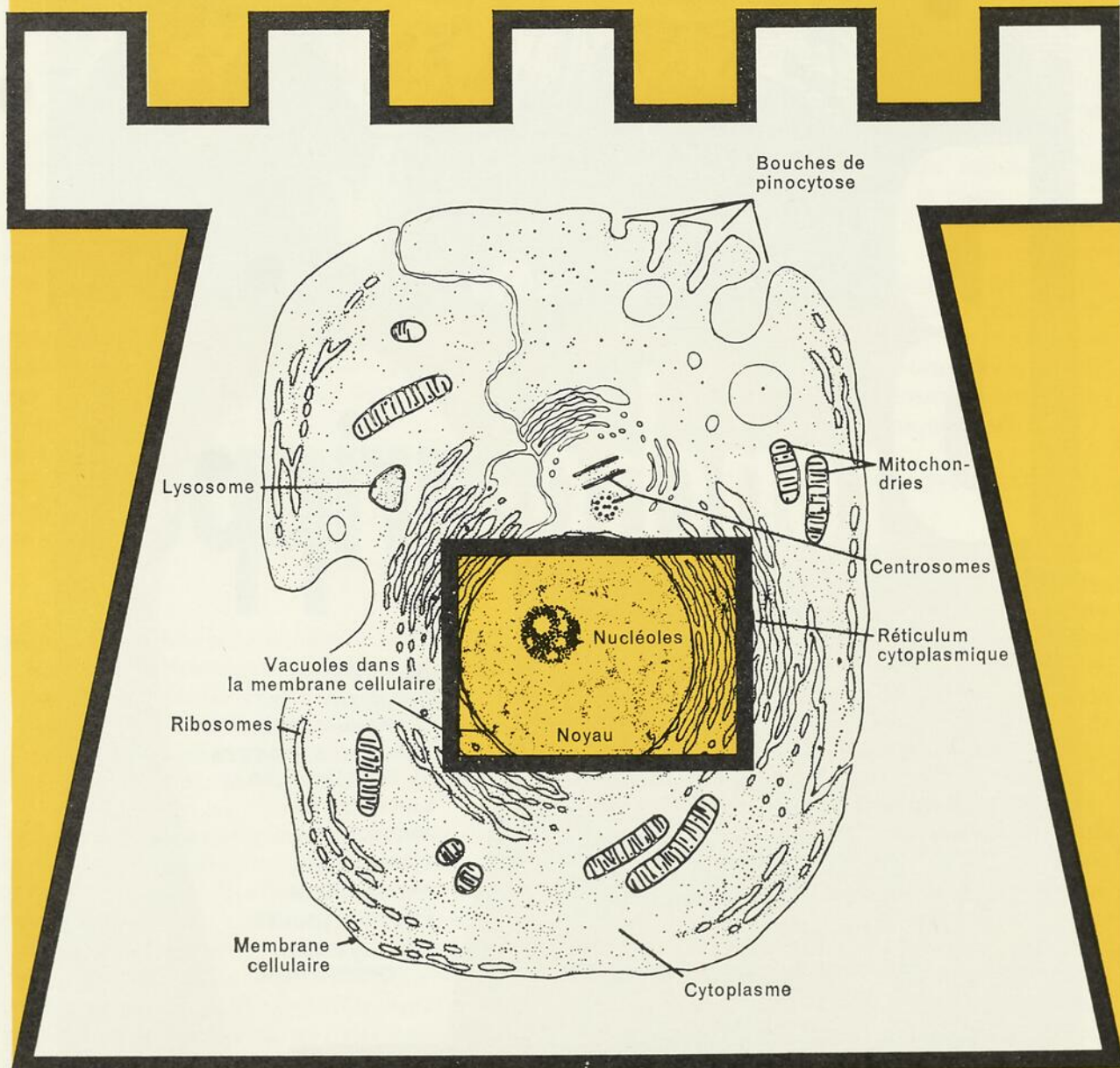
2245, RUE VIAU — MONTRÉAL

ÉCHANTILLON ET DOCUMENTATION ENVOYÉS SUR DEMANDE  
À MESSIEURS LES MÉDECINS

MÉDICATION  
DE  
CHOIX

# La pierre angulaire du métabolisme cellulaire

## **nuclévit B 12**



**ASTHÉNIES • CONVALESCENCE • PÉDIATRIE • GÉRONTOLOGIE**

Présentation: Gélules  
Ampoules buvables

Renseignements complets sur demande



**ANGLO-FRENCH DRUG CIE. LTÉE.**  
2795 Chemin Bates, Montréal 26, Qué.

Agents exclusifs de: Laboratoires Robert & Carrière

l'injection intraveineuse d'œstradiol-<sup>3</sup>H diminue la concentration de l'œstrogène radioactif dans l'hypophyse antérieure, le vagin, l'utérus et l'hypothalamus, tandis que la concentration dans le cœur, le cerveau et le plasma demeure stationnaire. De hautes doses de progestérone, de testostérone et d'hydrocortisone ne réduisent pas la concentration d'œstradiol-<sup>3</sup>H dans les tissus. Ces observations indiquent donc une haute spécificité des sites de liaisons pour l'œstradiol.

La distribution de l'œstradiol s'est avérée similaire chez les rats intacts ou ovariectomisés exception faite d'une augmentation considérable (quatre fois) du poids de l'utérus chez les animaux avec des ovaires. L'accumulation d'œstradiol-<sup>3</sup>H dans les organes périphériques et probablement au système nerveux central a été comparable chez les femelles matures et immatures. Il est intéressant de constater que les testicules, la prostate et l'épididyme ne concentrent pas l'œstradiol-<sup>3</sup>H.

Roland TREMBLAY

N. B. RYDER et C. F. WESTOFF. **Use of oral contraception in the United States, 1965.** (Usage des contraceptifs oraux aux Etats-Unis en 1965.) *Science*, **153** : 1199-1205, (9 sept.) 1966.

Il y a plusieurs aspects à considérer dans le champ de la recherche sur les contraceptifs oraux. Ces derniers représentent un nouveau principe dans la régulation de la fertilité : la dissociation de la copulation et de la procréation ; ils sont l'objet d'un débat au sein de l'Eglise catholique et on les soupçonne de jouer un rôle dans le déclin du taux de natalité aux Etats-Unis (baisse de 20 pour cent au cours des huit dernières années).

Les résultats obtenus par les auteurs proviennent du questionnaire de 4808 femmes mariées âgées de moins de 45 ans et vivant avec leur mari. A partir de cet échantillonnage, on conclut que 3,8 millions de femmes mariées font actuellement usage de contraceptifs oraux et 4,7 millions en emploieront éventuellement. L'emploi des contraceptifs oraux est beaucoup plus répandu chez les jeunes femmes. Il n'y a pas de relations évidentes entre le nombre de grossesses et l'usage de ces contraceptifs.

En ce qui concerne l'influence de l'éducation, l'usage des contraceptifs anovulatoires est beaucoup plus répandu chez les femmes qui ont fait

des études avancées. Par contre, chez la race noire, l'éducation ne semble pas jouer de rôle ; cependant on a noté que les Noires usaient des anticonceptionnels anovulatoires à un âge plus avancé que les Blanches.

Les épouses catholiques (15 pour cent) font usage en moins grand nombre des contraceptifs oraux que les épouses protestantes (25 pour cent).

Les données actuelles permettent de supposer que les contraceptifs anovulatoires vont devenir le principal moyen de contrôler la fertilité en Amérique du nord. Actuellement l'usage des anticonceptionnels est surtout l'apanage des jeunes femmes, surtout des jeunes femmes qui possèdent un haut niveau d'éducation.

Georges PELLETIER

I. J. COUR-PALAIS. **Spontaneous descent of the testicule.** (Descente spontanée du testicule.) *Lancet*, 1403-1405, (25 juin) 1966.

Il existe encore des divergences de vues sur la fréquence des descentes spontanées de testicules qui jusqu'alors n'avaient pas migré dans les bourses. Ceux qui considèrent que ces migrations spontanées sont fréquentes retardent le traitement à un âge tardif ce qui peut conduire à une atrophie testiculaire.

La présente étude conduite dans le département numéro 9 du Service de la santé du comté de Middlesex a porté sur le contrôle dans des conditions idéales d'examen de routine pratiqués chez 4500 enfants d'âge scolaire, 5 ans, 8 ans et 11 ans, examens qui avaient permis à différents médecins de découvrir 132 cas (2,88 pour cent) de testicules non descendus dans les bourses.

Des 132 garçons examinés à nouveau, 96 avaient des testicules rétractiles et ainsi seulement 36 cas avaient véritablement un testicule non descendu, soit 0,78 pour cent, du total initial. Aucun testicule ectopique ne fut mis en évidence. Ce pourcentage de 0,78 se rapproche de beaucoup de celui de 0,58 obtenu en 1957 par l'*East Anglican Society of M.O.H.* Il n'y a pas en outre de preuve certaine d'une descente progressive pendant l'adolescence.

On se rend compte que certaines difficultés d'examen font varier le pourcentage de testicules non descendus et ces difficultés se situent au niveau du réflexe crémastérien très rapide chez l'enfant et spécialement si l'enfant est gras. Il est parfois

impossible de distinguer entre un testicule hautement rétractile et un testicule émergeant du canal inguinal (non descendu) et ceci peut nous expliquer certains cas de descente spontanée tardive.

Même si une descente spontanée tardive peut se produire, il n'en demeure pas moins que 0,5 pour cent des adultes ont des testicules non descendus. Depuis les études de Sniffen (1957) Robinson et Engle (1955) Charny et Wolgin (1957), il est bien établi qu'un testicule n'ayant pas gagné les bourses vers l'âge de 8 à 10 ans commencera à s'atrophier et 70 pour cent de ces mâles deviendront stériles ou subfertiles (diminu-

tion de 50 pour cent de la population des spermatozoïdes.)

En conséquence, un traitement s'impose qu'il soit hormonal ou chirurgical. Le traitement hormonal prolongé et avec des doses élevées peut conduire à l'atrophie testiculaire ou certains effets psychologiques indésirables en rapport avec une puberté précoce; quant à l'orchidopexie elle entraînera également une atrophie testiculaire si la tension sur le cordon est trop forte.

Ainsi le traitement de cette anomalie doit être précoce et bien conduit si on veut obtenir de bons résultats.

Roland TREMBLAY



comprimés  
dragées  
sirop  
suppositoires  
ampoules  
multidoses  
crème

# Phénergan

1. Antihistaminique 2. Anti-émétique  
3. Hypnotique 4. Potentialisateur

Renseignements complets sur demande  
PHÉNERGAN, nom déposé de la prométhazine

(12)

**p**oulenc LIMITÉE



Dans la plupart  
des maladies  
infantiles...

Pour les remettre sur pied  
avec un minimum d'effets secondaires et de complications

## Trulfacillin® 3-200

### SUSPENSION SAVOUREUSE A TROIS SULFAS ET PÉNICILLINE

Chaque cuillerée à thé de 5 cc contient:

sulfadiazine .....	65 mg	} 3 gr
sulfamérazine .....	65 mg	
sulfaméthazine .....	65 mg	
benzathine pénicilline G	200,000 UI	

La combinaison juste parce qu'il faut —  
une **activité à large spectre** ...  
une **médication sûre** ...  
une **guérison rapide**.

**Posologie** — Bébés et enfants: une cuillerée à thé par jour, par quatre livres de poids, en doses fractionnées; e.g. enfant de 8 lb — ½ cuillerée à thé aux six heures; enfant de 16 lb — 1 cuillerée à thé aux six heures.

Flacons de 60 cc et de 100 cc.

**Mise en garde** — L'administration de la préparation "Trulfacillin" minimise les effets secondaires amenés par la sulfamidothérapie. Cependant, il peut survenir une agranulocytose, de la fièvre, des douleurs articulaires, des éruptions cutanées, etc. De plus, la pénicilline peut provoquer un choc anaphylactique. Le plus souvent, cette réaction touche les asthmatiques et les allergiques.

® Marque déposée



## REVUE DES LIVRES

**Précis de technique radiologique**, par A. NÈGRE et F. ROUQUET, anciens assistants d'électroradiologie du Val-de-Grâce. Cinquième édition entièrement remaniée. Un volume de 348 pages avec 243 figures (1966) : 32 f. *Editions Doin, Deren & Cie*, 8, place de l'Odéon, Paris (VI<sup>e</sup>).

La cinquième édition de ce livre, maintenant classique, a conservé les mêmes caractéristiques qui ont fait le succès des précédentes éditions et, principalement, son esprit pratique. Il a été tenu le plus grand compte des acquisitions récentes.

Après un exposé aussi simple que possible des données physiques indispensables et des appareillages, une large place a été faite à la description des techniques d'examen.

Les « incidences » décrites, qui permettent une investigation radiologique complète de toutes les régions de l'organisme, sont celles dont l'exécution a paru la plus aisée et le rendement le plus sûr.

Quelques renseignements pratiques permettant d'obtenir des clichés photographiquement excellents complètent cet exposé qui constitue, pour l'étudiant et le débutant, la meilleure initiation et, pour le radiologiste, le meilleur aide-mémoire existant actuellement.

### **Sémiologie clinique et paraclinique générale**

— *Art des diagnostics*, par J. DUCUING, professeur honoraire à la Faculté de Toulouse. Un volume in-8° de 837 pages, avec 353 figures (1965) : 120 f. *Editions Doin, Deren & Cie*, 8, place de l'Odéon, Paris (VI<sup>e</sup>).

Conçu dans un esprit de rigueur et de critique constante, cet ouvrage fait le trait d'union entre la sémiologie clinique et la sémiologie instrumentale ou paraclinique. On y trouve une analyse substantielle des principes, des méthodes, des techniques d'investigation appliquée à tous les signes et symptômes décelables. On y trouve enfin d'originales idées sur les grands problèmes classiques et nouveaux de la médecine contemporaine.

Il constitue un instrument de travail et de réflexion pour les médecins, les chirurgiens, les

enseignants et les étudiants. Il comporte des chapitres de méthodologie générale, d'analyse sémiologique, de sémiologie radiologique. Il fait une large place aux examens de laboratoire et s'achève sur la synthèse qui conduit au diagnostic.

**Exposés d'anesthésiologie à l'usage des praticiens et des étudiants**, par P. HUGUENARD et P. JAQUENOUD. *Première série*, complétée par trois « notes de technique », un « glossaire » une « liste de questions ». Troisième édition revue, corrigée et mise à jour. Un volume 15,7×21,5 de 226 pages, avec 35 figures : 28 f. *Masson & Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

L'épuisement rapide de la première série des *Exposés d'anesthésiologie* a nécessité une 3<sup>e</sup> édition.

L'ouvrage a gardé son double but, que nous rappellerons :

— apporter aux candidats un début de « dossier ». Seize questions de physiologie, pharmacologie et clinique anesthésiologique, choisies parmi les plus importantes du programme, sont traitées de façon schématique, mais aussi complète que possible. Les auteurs se sont efforcés, sans oublier les notions récentes, de rester fidèles aux données classiques les plus sûres, susceptibles d'être admises sans discussion par tous les jurys. Une épreuve particulière aux concours hospitaliers français : la « consultation écrite », ou « épreuve de malade », fait l'objet de quelques conseils généraux illustrés par un exemple détaillé.

— permettre au praticien de rafraîchir ses connaissances ou de les mettre à jour, sans perdre à cela trop de temps, puisqu'il trouve ici, rassemblées sous la forme de plans détaillés, les notions disséminées dans la bibliographie mondiale.

Des « notes de techniques », abondamment illustrées et destinées à l'étudiant, complètent l'ouvrage, ainsi qu'un glossaire. Celui-ci permet aux auteurs de préciser le sens qu'ils donnent à une cinquantaine de termes usuels, trop souvent mal employés (comme « anesthésie » et « narcose » par exemple).

Une « liste de synonymes » (dénominations communes et noms de spécialités des médicaments)

s'efforce aussi d'éviter toute confusion, notamment pour les lecteurs étrangers.

**Nouvelle pratique chirurgicale illustrée**, publiée sous la direction de Jean QUÉNU. Fascicule XXV. Un volume grand-in-8° de 280 pages, avec 214 figures dessinées d'après nature par P. RIVALLAIN (1966) : 60 f. *Editions Doin, Deren & Cie*, 8, place de l'Odéon, Paris (VI<sup>e</sup>).

*Sommaire du fascicule XXV :*

*Ligature du canal artériel persistant* (CHRISTIAN CABROL). — *L'opération de Trendelenburg pour embolie pulmonaire massive* (CLAUDE DUBOST et JACQUES TESTART). — *Cure d'une hernie de l'hiatus œsophagien par la voie abdominale* (GEORGES THOMERET). — *Résection de l'angle duodéno-jéjunal pour cancer avec colectomie associée* (CLAUDE DUBOST). — *Cure opératoire d'une fistule recto-urétrale postopératoire* (LOUIS QUÉNU). — *Traitement chirurgical des névralgies sciatiques par hernies discales* (JACQUES ROUGERIE). — *Transplantation du jambier postérieur* (JEAN JUDET et PIERRE RIGAUT). — *Cure opératoire de l'hallux valgus et de la griffe proximale des orteils* (JEAN LELIÈVRE).

**Coupes anatomiques**, par Paul GUIDONI, professeur agrégé des Facultés de médecine. Un volume grand-in-8° de 228 pages avec 123 figures (1966) : 30 f. *Editions Doin, Deren & Cie*, 8, place de l'Odéon, Paris (VI<sup>e</sup>).

Cet ouvrage — destiné aux étudiants en médecine — est un recueil de coupes anatomiques schématiquement dessinées au trait afin d'en faciliter la lecture.

Cent vingt-trois coupes ont été choisies parmi les plus classiques et les plus couramment utilisées. Elles sont groupées en plusieurs chapitres : membre supérieur, membre inférieur, tête et cou, système nerveux central, thorax, abdomen et pelvis.

En complétant les descriptions analytiques, les coupes anatomiques constituent une synthèse permettant de reconstituer une région et d'établir les rapports des différents organes entre eux.

Elles rendront un grand service à l'étudiant qui trouvera en un seul volume, facile à consulter, un condensé des connaissances anatomiques qu'il doit posséder.

**Neuro-chirurgie infantile**, par Marc-Richard KLEIN, neuro-chirurgien de l'Hôpital des Enfants-Malades, avec la collaboration de M<sup>me</sup> le docteur DELÈGUE, anesthésiste réanimatrice, et de M<sup>me</sup> BENVÉNISTE, psychologue. Un volume in-8° de 456 pages, avec 350 figures (1966) : 98 f. *Editions Doin, Deren & Cie*, 8, place de l'Odéon, Paris (VI<sup>e</sup>).

C'est grâce au travail de la première équipe française de neuro-chirurgie infantile, constituée à Paris en 1947, à l'Hôpital des Enfants-Malades, que cette véritable spécialité dans la spécialité est devenue bien codifiée dans son exécution, permettant des indications de plus en plus audacieuses et offrant des résultats de plus en plus satisfaisants.

« Neuro-chirurgie infantile » représente la somme d'expérience vécue pendant 18 ans auprès de plus de 7 000 malades.

Le développement fonctionnel psycho-moteur de l'enfant doit être le souci permanent du neuro-chirurgien infantile.

Dès son premier chapitre, Marc-Richard Klein fait bien ressortir que destruction anatomique et stagnation de la croissance psycho-motrice entraînent une débilité d'autant plus grande que l'opération a plus tardé.

L'étude des tests psychométriques, développée au chapitre II, chez l'enfant neuro-chirurgical, met en valeur toute l'importance de cette notion.

L'anesthésie et la réanimation en neuro-chirurgie sont détaillées dans un chapitre très documenté par madame le docteur L. Delègue.

Ces techniques autorisent et facilitent l'exécution d'opérations les plus audacieuses sur les enfants les plus jeunes.

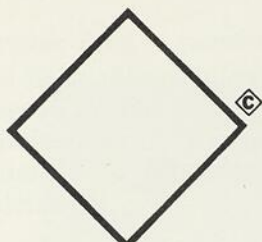
La deuxième partie du livre, agrémentée d'une très riche et très abondante iconographie, est consacrée aux affections diminuant le volume intracrânien disponible pour le développement du cerveau.

Tous les éléments de dépistage des tumeurs, dont 50 pour cent sont localisées à la fosse postérieure, sont richement détaillés.

Un chapitre entier est consacré aux tumeurs de la moelle. La grande expérience du nourrisson acquise par Marc-Richard Klein, nous vaut des études très précises et détaillées :

- de l'hématome sous-dural du nourrisson,
- de l'hydrocéphalie du nourrisson,
- des malformations congénitales du nourrisson, en particulier du *spina bifida* pour lequel

# A EST-IL PLUS GRAND QUE B



# NATISEDINE

PHÉNYLÉTHYLBARBITURATE DE QUINIDINE  
100 mg

- PLUS ACTIF
- MIEUX TOLÉRE
- SEL ORIGINAL
- PAS UN MÉLANGE

A

## INDICATIONS

ERETHISME CARDIAQUE

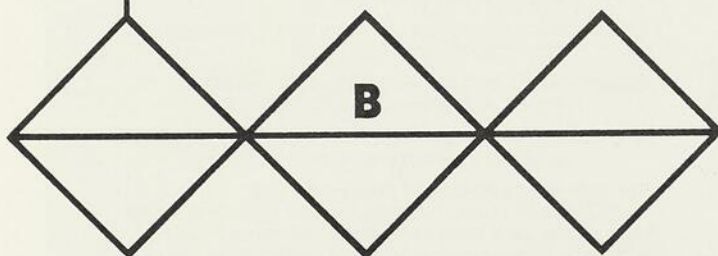
PALPITATIONS

EXTRASYSTOLES

INSOMNIE

EFFET THERAPEUTIQUE

STABLE



RÉPONSE: En alignant les lettres marquées de couleur  
différente, vous découvrirez que vos yeux  
vous ont trompés !

Welcker et Cie  
LIMITÉE

1775, BOUL. EDOUARD LAURIN, MONTRÉAL 9, QUÉ.

**Du nouveau de Ames**  
**5 données uro-analytiques**  
**de base en 30 secondes**

LABSTIX

BÂTONNETS RÉACTIFS

# Labstix

MARQUE DÉPOSÉE

**l'analyse urinaire la plus complète possible au moyen d'un seul bâtonnet réactif**

Les bâtonnets réactifs LABSTIX sont des guides, utiles dans bien des cas, pour faire un diagnostic différentiel. Un résultat "positif" inattendu peut vous aider à dépister, avant l'apparition de symptômes plus précis, un état pathologique caché; un résultat "négatif" peut vous permettre d'éliminer un grand nombre d'anomalies dans une gamme assez étendue. Les cinq régions d'épreuve colorimétrique sont:

- pH**— ces valeurs sont indiquées en chiffres à l'intérieur de la marge essentielle de pH 5 à pH 9.
- Protéine**— pourcentages (mg) qui vont des traces, jusqu'à 30, 100, 300 et plus de 1,000 mg %.
- Glucose**— donne une réponse affirmative ou négative quant à la déperdition de sucre dans l'urine.
- Cétones**— dépiste les corps cétoniques de l'urine à la fois sous forme d'acide acétoacétique et d'acétone.
- Sang occulte**— épreuve spécifique pour l'intégrité des globules rouges, de l'hémoglobine ou de la myoglobine.

Voici enfin un bâtonnet réactif transparent et rigide... qui facilite les épreuves urinaires. Excellent contraste de couleur rendu possible par la bande transparente et par des cartes colorimétriques précises, permettant des lectures exactes et qui peuvent être reproduites.

Présentation: Bâtonnets réactifs LABSTIX, en flacon de 100 (cartes colorimétriques avec chaque flacon).

Ames Company of Canada, Ltd.  
Rexdale (Toronto) Ontario



AMES  
CA-281F 65

il insiste sur la précocité de l'intervention préconisant l'établissement d'un bilan des déficits et d'une programmation à longue échéance de rééducation fonctionnelle.

Toujours traités dans le perpétuel souci de la sauvegarde ou de la réhabilitation fonctionnelle, les traumatismes crâniens et les infirmités motrices congénitales font l'objet d'une description très documentée et de propositions opératoires originales et détaillées.

Très brillant opérateur, mais profondément humain dans sa préoccupation dominante de l'avenir fonctionnel de l'enfant, Marc-Richard Klein, grâce à ses mises au point diagnostiques, permettra des décisions opératoires précoces qu'autorisent des techniques d'anesthésie et de réanimation bien codifiées.

Les résultats qu'il a déjà acquis attestent la vérité de ses vues et entraîneront certainement de nombreux neuro-chirurgiens vers cette branche particulièrement humaine de leur spécialité.

### RELATIONS ENTRE L'UNIVERSITÉ ET LES HÔPITAUX AFFILIÉS

Les autorités de l'université Laval ont mis sur pied, en juillet dernier, un comité d'étude chargé de faire l'inventaire des disponibilités d'enseignement qu'offrent et que doivent apporter les hôpitaux rattachés à sa Faculté de médecine, d'établir quelles doivent être les relations entre l'Université, la Faculté de médecine et les hôpitaux affiliés et de déterminer les responsabilités de la Faculté et des hôpitaux dans l'élaboration d'un enseignement clinique de haute qualité.

Ce comité, présidé par Monsieur Louis-Philippe Bonneau, vice-recteur de l'université, est composé des personnes suivantes : les docteurs Georges-A. Bergeron, vice-doyen de la Faculté de médecine ; Jean-Louis Bonenfant, professeur titulaire d'anatomie pathologique ; Roger Brault, professeur agrégé ; Jacques Brunet, président du comité des études à la Faculté de médecine ; Roland Cauchon, professeur titulaire de chirurgie ; Jean-Paul Dugal, professeur agrégé ; Robert Garneau, professeur agrégé ; Rosaire Gingras, doyen de la Faculté de médecine ; Yves Gourdeau, professeur auxiliaire et Fernand Hould, professeur auxiliaire et secrétaire du comité.

En plus de dresser un inventaire complet des ressources actuelles et futures dans l'enseignement clinique, d'établir un mode de relations entre l'Université, la Faculté de médecine et les institutions hospitalières, le comité se propose de repenser la structure et l'organisation même de l'enseignement clinique dans le contexte contemporain de l'évolution de la médecine hospitalière et de l'éducation médicale.

Alors que dans l'éducation médicale, un accent de plus en plus marqué a été porté sur l'enseignement clinique proprement dit, l'Université Laval étudie depuis un certain temps déjà les moyens d'assurer aux étudiants de sa Faculté de médecine un meilleur contact avec les malades et avec les cliniciens évoluant en milieu hospitalier. Le rapport du Comité de planification de l'Université, rendu public il y a quelques semaines, faisait déjà état de la construction éventuelle d'un hôpital universitaire de 450 lits.

Cependant, l'Université reste consciente que la construction d'un hôpital universitaire ne peut

résoudre tous les problèmes de l'enseignement clinique à la Faculté de médecine et que l'enseignement médical clinique ne sera possible qu'avec l'utilisation maximum de toutes les ressources existantes dans le milieu.

### PROFESSEURS ÉMÉRITES À LA FACULTÉ

Le docteur Roland Desmeules, professeur titulaire de clinique de la tuberculose à la Faculté de médecine depuis 1935, est nommé professeur émérite. Le docteur Desmeules est membre de plusieurs sociétés médicales et scientifiques. Il fut en particulier président de l'Association canadienne contre la Tuberculose et directeur médical de l'hôpital Laval, de 1934 à 1949.

Le docteur Fernando Hudon, est nommé professeur émérite. Professeur titulaire d'anesthésie à la Faculté de médecine depuis 1946, le docteur Hudon est l'auteur de quelque cinquante publications à caractère scientifique.

Le docteur Jean-Baptiste Jobin, vice-doyen de la Faculté de médecine de l'université Laval est nommé professeur émérite. Le docteur Jobin est professeur titulaire de clinique médicale depuis 1936. Il fut doyen de la Faculté de médecine de 1954 à 1962. Il assume depuis 1962 la présidence du Collège des médecins et chirurgiens de la Province de Québec.

Le docteur François Roy, professeur titulaire de médecine opératoire (1944) et de clinique chirurgicale (1955) est nommé professeur émérite. Chef du Service de chirurgie à l'Hôtel-Dieu de Québec, le docteur Roy fut directeur du département de chirurgie de 1956 à 1961.

### NOUVEAUX AGRÉGÉS À LA FACULTÉ

Le docteur Paul-J. Lupien, assistant universitaire au département de biochimie, a été nommé professeur agrégé. Le docteur Lupien après un baccalauréat ès sciences, obtenait une maîtrise ès sciences avec mention physiologie au département de physiologie de la Faculté de médecine d'Ottawa. Par la suite, il obtenait un doctorat en biochimie de la nutrition à l'université Cornell. Le docteur Lupien enseigne au département de biochimie de la Faculté de médecine depuis 1964.



**en Dermatologie**

# **aquasol A**

**la seule vitamine A naturelle qui soit solubilisée dans l'eau**

- moins allergénique, mieux tolérée
- absorption plus rapide et plus complète
- plus fortes concentrations sanguines, dépôt hépatique plus élevé
- moindre excrétion par les fèces
- prompte réaction organique à doses plus faibles
- durée thérapeutique plus brève
- choix de deux concentrations — 25,000 ou 50,000 U.I. par capsule

*Indications:* Pour prévenir ou traiter les insuffisances de vitamine A, comme celles qu'on observe dans l'hyperkératose cutanée (acné juvénile, hyperkératose folliculaire, leucoplasie), dans les eczémas, le xérosis; cécité nocturne, xérophtalmie, kératomalacie; et dans les troubles qui risquent d'entraver l'absorption de la vitamine A.

*Présentation:* En flacons de 25, de 100 et de 500 capsules. Echantillons et documentation envoyés sur demande.

**ARLINGTON-FUNK LABORATORIES**

Div. de U.S. Vitamin Corp. of Canada, Ltd.,  
B.P. 2220 Saint Laurent, Montréal 9 P.Q.



# Tension, Anxiété, Agitation

# ROTENSIN®

\* Marque de capsules  
chlorhydrate de  
chlordiazépoxyde N.F.

\* La chlordiazépoxyde  
est maintenant recon-  
nue comme nouvelle  
drogue importante  
dans les états de ten-  
sion et d'anxiété.

Bibliographie et échantillons sur demande.

Disponible en 3 teneurs:

Capsule bleue et jaune	5 mg.
Capsule bleue et blanche	10 mg.
Capsule jaune et orange	25 mg.



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

FABRICATION CANADIENNE

\* VENDU SOUS BREVET CANADIEN No 612497

DROIT  
AU BUT  
avec

# FERTINIC "C"

L'addition de 150 mg de  
vitamine C au FERTINIC  
(Phosphogluconate Ferreux:  
3 grains) augmente l'absorption  
du fer et assure un  
MAXIMUM de rendement  
dans le traitement des  
anémies hypochromes



Une spécialité  
**DESBERGERS LIMITÉE**

Le docteur Pierre Potvin, professeur auxiliaire au département de physiologie, a été nommé professeur agrégé. Docteur en médecine de l'université Laval, le docteur Potvin faisait une année de résidence en chirurgie avant de commencer des études en physiologie au département de physiologie de la Faculté de médecine de l'université Laval. Par la suite, il poursuivit pendant trois ans ses études au département de physiologie de l'université de Toronto où il obtenait un doctorat ès sciences. Le docteur Potvin enseigne au département de physiologie depuis 1960.

**NOUVELLE PROMOTION  
DE MÉDECINS**

A la collation des diplômes, tenue le 7 octobre 1966, 119 nouveaux médecins reçurent leur diplôme de docteur en médecine de l'Université Laval. Le *Laval médical* est heureux de publier la liste de ces nouveaux promus.

MM. Angers, Jocelyn

Bastarache, Édouard  
Beaulieu, Jean-Pierre  
Beaupré, André, a. d.  
Bédard, Robert, a. d.  
Bélanger, Claude  
Bergeron, Jacques  
Bernard, André  
Bessette, Réal  
Bilodeau, Gilles, a. d.  
Biron, Roger  
Blanchet, Michel  
Boivin, Georges  
Borgeat, François, a. d.  
Bouchard, Jean-Guy  
Bouchard, Rémi, a. d.  
Bouchard, Victor  
Boucher, Jean-Guy  
Bourassa, Gérard  
Mlle Bournival, Bertrande  
MM. Boutet, Jacques  
Boutin, Rodrigue  
Brassard, André  
Brousseau, Yves  
  
Cormier, Gilles  
  
Dagneault, Yves-A.  
D'Anjou, Guy, a. d.  
Demers, Georges  
Denault, Yves, a. d.  
Desjarlais, Nicole  
Dorion, Pierre

MM. Dorval, Jean, a. d.  
Doucet, Paul  
Drapeau, Gaston  
Drolet, Pierre  
Dufour, André  
Dugal, Jean-Paul, a. d.  
Dumont, Jacques, a. d.  
Dumont, Yves  
Dupuy, André  
  
Fournier, André  
  
Mlle Gagnon, Raymonde, a. d.  
MM. Gamache, Charles-Alain  
Gérin-Lajoie, Jean  
Gilbert, Marcel, a. d.  
Girard, Claude  
Goulet, Claude  
Grenier, Réjean, a. d.  
Grondin, Gaëtan, a. d.  
  
Hamel, Jean-Yves  
Houde, Jacques  
Hudon, Jacques  
Hudon, Marcel  
  
Jolicœur, Claude  
  
Keighan, Leslie, a. d.  
  
Laberge, Jean-Guy  
Labonté, André  
Laflamme, Marc  
Lagacé, Réal, a. d.  
Lainesse, André  
Lajoie, Yvon  
Laliberté, Jean  
Lamonde, Denis, a. d.  
Lamontagne, René  
Landry, René  
Langis, Louis, a. d.  
Laperrière, Pierre  
Larochelle, Réal  
Larouche, Léon-M., a. d.  
Laverdière, Jacques, a. d.  
Lavoie, Claude-André  
Lebel, Marcel, a. d.  
Leclerc, André  
Leclerc, Jean-Louis, a. d.  
Lemaire, Jean-René  
Lemire, Guy  
Lemire, Yvon  
Lepage, Michel-D.  
Letendre, Jacques  
L'Heureux, Guy  
Litalien, Albert

MM. Malenfant, Mario, a. d.  
Malouin, Georges  
Mathon, Gilles  
Mercier, Gilles  
Morin, Gilles, a. d.  
Morissette, Pierre, a. d.

Nadeau, Richard  
Naud, Yvon, a. d.

Ouellet, Henri

Painchaud, Georges  
Paquin, Jacques, a. d.  
Pelletier, Jean-Guy  
Petitclerc, Michel  
Poirier, Gérard  
Poitras, André, a. d.  
Poulin, Pierre, a. d.  
Proulx, Roland, a. d.

Rheault, Michel, a. d.  
Roberge, Louis  
Robitaille, Guy, a. d.  
Robitaille, Raymond  
Rochon, Jean, a. d.  
Rodrigue, Jean-Marie  
Rodrigue, Pierre  
Roy, Jacques

St-Hilaire, Richard  
Samson, Jean, a. d.  
Samson, Pierre  
Soucy, Jacques  
Soucy, Paul-E. a. d.

Talbot, Jean, a. d.

M<sup>lle</sup> Tanguay, Bernadette

MM. Thériault, Gilles, a. d.  
Thivierge, Jean-Claude  
Tremblay, Normand, a. d.  
Turcotte, Gilles, a. d.  
Turcotte, Jean-Jacques, a. d.

Villeneuve, Claude, a. d.

**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
**PRIX SPÉCIAUX**  
(octobre 1966)

*Médaille du Lieutenant-Gouverneur*

Médaille Lapointe :

Docteur Paul-Eugène SOUCY (4<sup>e</sup> année)

*Prix du gouvernement de la République française*

Médaille d'argent :

Docteur Paul-Eugène SOUCY (4<sup>e</sup> année)

*Prix du collège des médecins et chirurgiens  
de la province de Québec*

Docteur André BEAUPRÉ (4<sup>e</sup> année)

Monsieur Réal NOËL (2<sup>e</sup> année)

*Prix de l'Association des médecins de langue  
française du Canada*

Docteur Paul-Eugène SOUCY (4<sup>e</sup> année)

*Prix Morrin*

Monsieur Jean LEDOUX (3<sup>e</sup> année)

Monsieur Pierre SAILLANT (2<sup>e</sup> année)

Monsieur François LEMIRE (1<sup>re</sup> année)

*Prix Lemieux*

Monsieur François LEMIRE (1<sup>re</sup> année)

*Prix de l'internat*

Docteur Yvon NAUD (4<sup>e</sup> année)

*Prix Pierre Jobin*

Monsieur François LEMIRE (1<sup>re</sup> année)

*Prix André Simard*

Monsieur François LEMIRE (1<sup>re</sup> année)

*Prix Paul-A. Poliquin*

1<sup>er</sup> prix : Docteur Paul-E. SOUCY (4<sup>e</sup> année)  
2<sup>e</sup> prix : Docteur Marcel GILBERT (4<sup>e</sup> année)

*Prix René Fortier*

Docteur Louis LANGIS (4<sup>e</sup> année)

*Prix Edmour Perron*

*Ex æquo* { Docteur Gilles BILODEAU (4<sup>e</sup> année)  
Docteur J.-C. THIVIERGE (4<sup>e</sup> année)

*Prix Fondation Poulenc, Limitée*

Docteur Jacques DUMONT (4<sup>e</sup> année)

**LE CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ**

À la suite d'un certain nombre de commentaires et d'opinions qui ont paru récemment dans différents journaux au sujet du projet de Conseil supérieur de la santé, le ministre de la Santé, M. Jean-Paul

Connaître l'homme d'aujourd'hui  
Préparer l'homme de demain  
à la lumière de la foi chrétienne

## « ÉTUDES »

revue mensuelle d'information et de culture  
dirigée par des Pères de la Compagnie de Jésus

Notre civilisation se « spécialise » de plus en plus : c'est sans doute une condition d'efficacité, mais c'est aussi un grave danger pour l'esprit, qui risque de se stériliser faute d'ouverture à des connaissances plus larges et faute de communion avec les diverses expériences des hommes. Les *ÉTUDES* offrent chaque mois à leurs lecteurs, information et réflexion sur toutes les grandes manifestations de la vie de l'esprit : recherches de la pensée, efforts de l'action, expressions de l'art, visées de la science, relations des personnes et des communautés.

Les *ÉTUDES* veulent aider leurs lecteurs à prendre conscience des grands courants de notre époque. Elles s'efforcent de marquer, à partir des thèmes les plus variés, comment l'homme se trouve mis en cause et confronté avec lui-même par l'actualité.

Pour recevoir cette revue pendant un an, adressez-vous à l'agence d'abonnement PERIODICA, 5090, avenue Papineau, Montréal 34. Sur demande, accompagnée de 20 cents, vous recevrez un spécimen des *ÉTUDES*.

CONTRIBUTION DE

## KOMO CONSTRUCTION LIMITÉE

AMÉDÉE DEMERS,  
président.

ROGER DUCHARME, GÉRANT  
JULIEN DUMAIS, GÉRANT-ADJOINT

**jardins**

## PONT DE QUÉBEC, INC.

SERVICES PAYSAGISTES  
3235, chemin Saint-Louis  
QUÉBEC 10, tél. : 653-2885

### LES PRODUITS

Au comptoir de vente du chemin Saint-Louis vous pouvez vous procurer tout ce qui a trait aux jardins et parterres ; de la pelle au tracteur maraîcher ; de l'insecticide aux fertilisants, uniquement des produits de première qualité. Notre terrain bien aménagé vous donnera un avant-goût de ce qu'il vous est possible de réaliser chez vous. L'endroit est central, le stationnement facile et vous serez toujours accueillis avec courtoisie.

CONIFÈRES DOMESTIQUES ET IMPORTÉS  
ARBRES D'ORNEMENTS    ■    ARBUSTES D'ORNEMENTS  
ARBUSTES POUR HAIE    ■    PLANTES GRIMPANTES ET TAPISSANTES

Garantie de remplacement pour toutes nos plantations

### LES SERVICES

Estimé gratuit ■ Dessin d'un plan d'ensemble ■ Émondage ■ Diagnostic et traitement des maladies végétales ■ Immunisation des plants importés  
Plantation ■ Arrosage ■ Entretien des pelouses.

Sommeil calme

  
hypnotique/sédatif

Réveil agréable

La Médomine, marque d'heptabarbital, est disponible sous forme de comprimés à 200 mg.

Renseignements complets procurables de votre représentant médical Geigy; également publiés dans Vademecum International.



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

TC-1919F

Cloutier, a souligné que toute déclaration immédiate concernant la composition possible de cet organisme revêtirait un caractère prématuré.

Il a affirmé en particulier que le gouvernement ne saurait à l'heure actuelle énoncer une opinion définitive sur la composition du Conseil supérieur de la santé, ceci pour deux raisons :

1° Le ministère de la Santé procède à l'heure actuelle à un certain nombre de rencontres avec tous les organismes et associations intéressés à la protection de la santé publique. Ce n'est que lorsque tous ces corps auront été consultés que le ministère sera en mesure de se faire une opinion définitive.

2° Une commission d'enquête doit être prochainement formée. Parmi les questions qui lui seront soumises, la formation d'un Conseil supérieur de la santé revêtira un caractère prioritaire.

M. Cloutier a d'autre part souligné que le domaine de la santé est tellement vaste qu'il serait désirable que toutes les professions, aussi bien médicales que paramédicales, puissent apporter leur collaboration au travail d'un tel conseil.

**NOMINATION D'UN DIRECTEUR  
DE L'ASSURANCE-HOSPITALISATION  
AU MINISTÈRE DE LA SANTÉ NATIONALE  
ET DU BIEN-ÊTRE SOCIAL**

Le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social annonce la nomination du docteur Roger-B. Goyette au poste de directeur de l'Assurance-hospitalisation et des Services diagnostiques. Depuis 1956, le docteur Goyette était adjoint au médecin principal de l'assurance-maladie. Dans ses nouvelles fonctions, le docteur Goyette sera le responsable, quant aux aspects fédéraux, du Régime de l'assurance-hospitalisation et des Services diagnostiques.

Né à Eastman, P. Q., le docteur Goyette a reçu son b.a. et son m.d. à l'université de Montréal en 1931 et en 1937, respectivement. Après des études postuniversitaires à Montréal et dans certains pays européens, le docteur Goyette a pratiqué la médecine à Grandby, P. Q., de 1939 à 1953, jusqu'à ce qu'il soit attaché comme médecin à la Division de l'épidémiologie du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

Membre de plusieurs associations médicales et hospitalières, le docteur Goyette est, comme

conférencier invité, chargé de cours en économie médico-hospitalière à l'université de Montréal.

**LE MINISTRE DE LA SANTÉ,  
DE LA FAMILLE ET DU BIEN-ÊTRE  
VISITE NOS HÔPITAUX ET INSTITUTIONS**

Le ministre de la Santé et de la Famille et du Bien-être, M. Jean-Paul Cloutier, procède à l'heure actuelle à la visite de quelques institutions relevant du ministère de la Santé ou du ministère de la Famille et du Bien-être. Ces prises de contact ont commencé la semaine dernière.

Ces rencontres ont un double but : il s'agit tout d'abord pour le ministre de constater *de visu* la situation des installations au sujet desquelles il a parcouru une documentation considérable depuis le 5 juin ; deuxièmement, M. Cloutier désire rencontrer les têtes dirigeantes de toutes les institutions, aussi bien les grandes que les petites, et ceci dans le cadre même de leur activité.

Selon la nature des institutions visitées, M. Cloutier est accompagné soit du ministre d'État à la Santé, le docteur Roch Boivin, et du sous-ministre, le docteur Jacques Gélinas, soit du ministre d'État au ministère de la Famille et du Bien-être, M. François-Eugène Mathieu, et du sous-ministre de la Famille et du Bien-être, M. Roger Marier. Un certain nombre de hauts fonctionnaires accompagnent dans chaque cas M. Cloutier.

**ÉQUIPE MÉDICALE CANADIENNE  
EN TUNISIE**

Le secrétaire d'Etat aux Affaires extérieures, M. Paul Martin, annonce que le Canada envoie une équipe médicale en Tunisie pour entreprendre un programme de sept années relatif à l'établissement d'un hôpital pour enfants.

C'est le projet d'aide médicale le plus important qui ait jamais été entrepris par le Bureau de l'Aide extérieure.

L'hôpital, Bab Saadoun (Hôpital d'enfants, Tunis) a été inauguré en novembre dernier dans le cadre d'une campagne entreprise par les autorités médicales tunisiennes afin de combattre le taux élevé de mortalité infantile dans leur pays. Une aide canadienne ayant été sollicitée, le docteur Albert Royer, directeur de l'hôpital d'enfants Sainte-Justine et chef du Département de pédiatrie de l'université de Montréal, s'est rendu en Tunisie afin d'étudier les besoins du nouvel hôpital et ceux de neuf autres hôpitaux tunisiens qui ont des Services de pédiatrie.

D'après ses recommandations, le Bureau de l'Aide extérieure doit recruter médecins, spécialistes, infirmières et techniciens qui constitueront une équipe pour les opérations et pour la formation du personnel. Le docteur Royer retournera à Tunis pour la première année de mise en œuvre du projet. Les Canadiens joueront un rôle important dans l'administration de l'hôpital pendant les quatre premières années et céderont progressivement la place au cours des trois dernières à du personnel tunisien. Du matériel canadien est fourni en plus de l'assistance technique.

#### SOCIÉTÉ CANADIENNE DE PÉDIATRIE

Le secrétaire de la Société canadienne de pédiatrie nous communique la liste des membres du nouveau Comité exécutif de la Société canadienne de pédiatrie de même que celle des Directeurs représentant les diverses provinces du Canada qui, à la suite de leur élection à Halifax en juillet dernier, étaient élus à la dernière réunion de la Société, à Halifax, en juillet dernier.

##### Comité exécutif :

Président	Docteur A. L. Chute
Premier vice-président	Docteur W. S. Kinnear
Deuxième vice-président	Docteur A. Royer
Ancien président	Docteur W. A. Cochrane
Secrétaire-trésorier	Docteur V. Marchessault
Membres	Docteur T. J. Parkinson Docteur K. O. Wylie

##### Directeurs :

Docteur J. Collins	Terre-Neuve
Docteur J. O'Hanley	Ile-du-Prince-Edouard
Docteur L. Strikles	Nouveau-Brunswick
Docteur W. A. Cochrane	Québec
Docteur C. Carrier	Québec
Docteur A. Cowan	Québec
Docteur A. Royer	Québec
Docteur D. Bastedo	Ontario
Docteur A. Chute	Ontario
Docteur J. Doyle	Ontario
Docteur K. O. Wylie	Manitoba
Docteur W. S. Kinnear	Saskatchewan
Docteur T. Parkinson	Alberta
Docteur M. Rigg	Colombie-Britannique

#### ÉCOLE D'INFIRMIÈRES À L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

Pour son école d'infirmières, l'Hôtel-Dieu de Québec utilise, depuis plusieurs années, les mêmes locaux que ceux prévus pour l'enseignement des étudiants en médecine et des résidents. La demande d'infirmières est considérable et l'Hôtel-Dieu ne peut pas recevoir toutes les candidates

éligibles. De plus il n'y a pas de locaux pour les monitrices et les institutrices.

Pour répondre à ses besoins actuels, l'Hôtel-Dieu, propriétaire d'une bâtisse non utilisée qui nécessite des travaux de transformation a demandé au gouvernement provincial l'autorisation d'aménager une école d'infirmières dans cette bâtisse, située au coin des rues Carleton et Arsenal. Cette autorisation d'exécuter les travaux de transformation lui a été accordée par le lieutenant-gouverneur en conseil après que les plans eurent été approuvés par le ministre de la Santé. Le coût approximatif s'élèvera à \$150 000.

#### BOURSE CIBA

La Compagnie Ciba invite ceux qui sont intéressés à la Bourse Ciba pour Recherches médicales de faire une demande pour l'année 1967.

##### Éligibilité :

La bourse Ciba sera octroyée sur candidature à un diplômé d'une école de médecine reconnue à la condition que le boursier élu s'engage à consacrer une année complète à la recherche médicale, fondamentale ou clinique, au Canada.

##### Applicable :

Du 1<sup>er</sup> juillet 1967 au 30 juin 1968.

##### Date limite :

Les candidatures doivent être posées avant le 15 octobre 1966.

##### Montant octroyé :

\$5,000. Une somme additionnelle de \$500 sera versée au département dans lequel le boursier travaillera et une deuxième somme de \$500 pourra être accordée pour frais de voyage aux congrès médicaux, achat de manuels, etc.

##### Formules de demandes :

Les formules de demande et les règlements détaillés concernant l'octroi de cette bourse sont à la disposition des candidats au bureau du doyen de toutes les écoles de médecine, au bureau du directeur médical des hôpitaux affichant cet avis ou chez l'administrateur de la bourse.

#### PRIX DE LA FONDATION GAIRDNER

Monsieur J. A. Gairdner, président de la Fondation Gairdner, vient d'annoncer que des prix au montant de \$55 000 viennent d'être accordés à sept scientifiques médicaux de cinq pays différents. Ces gagnants ont été choisis parmi 90

candidats présentés par des correspondants médicaux venant de toutes les parties du monde.

Le professeur R. R. Porter, du département d'immunologie de l'École de médecine de l'Hôpital St. Mary, Londres, reçoit le prix de mérite de \$25 000 pour sa découverte en 1962 de la structure protéinique des anticorps dans le sang. Cette étape importante permit de nombreuses découvertes susceptibles d'entraîner une meilleure connaissance du mécanisme de la résistance aux infections et même aux tumeurs.

Le docteur Geoffrey S. Dawes, directeur de l'Institut Nuffield pour la recherche médicale à l'université d'Oxford, Londres, reçoit un prix annuel de \$5 000 pour son travail universellement reconnu sur la circulation du sang du fœtus et du nouveau-né. Ces découvertes ont connu des applications pratiques dans le traitement de la détresse respiratoire du nouveau-né.

Le docteur Charles B. Huggins, né à Halifax et directeur du laboratoire Ben May pour la recherche dans le domaine du cancer à l'université de Chicago, reçoit un prix annuel de \$5 000 pour avoir été le premier à démontrer que le traitement hormonal du cancer de la prostate est vraiment bénéfique. Ses théories ont depuis été appliquées au traitement du cancer du sein et de l'utérus.

Le docteur William J. Kolff, directeur du département des organes artificiels à la Clinique Cleveland, Cleveland, Ohio, reçoit un prix annuel de \$5 000 pour son travail de pionnier dans le domaine du rein artificiel maintenant employé dans de nombreux hôpitaux de par tout le monde. Il travaille actuellement sur le problème du cœur artificiel.

Le docteur Luis Leloir, de l'Institut des recherches biochimiques, à Buenos Aires, Argentine, reçoit un prix annuel de \$5 000 pour l'identification des réactions chimiques qui sont impliquées dans la fonction du foie, dans la production d'anticorps et la désintoxication des médicaments. La réaction chimique observée dans ces divers processus constitue une découverte surprenante mais qui a grandement contribué à la connaissance de la maladie et du mode d'action des médicaments.

Le docteur Jacques F. A. P. Miller, directeur de la section de pathologie expérimentale de l'Institut de recherches médicales Walter et Eliza Nall, à Melbourne, Australie, reçoit un prix annuel de \$5 000 pour son travail établissant que le thymus joue un rôle important dans la production

des anticorps et dans la protection contre la maladie au début de la vie.

Le docteur Jan Waldenström, de l'Institut Karolinska, à Malmo, Suède, reçoit un prix annuel de \$5 000 pour son travail de pionnier sur les protéines du sang et sur les maladies provoquées par des perturbations du genre de celles qu'on observe au cours de certains traitements médicamenteux où à la suite de maladies héréditaires ou de certaines variétés de tumeurs.

Parmi les canadiens qui se sont mérité des prix de la fondation Gairdner dans le passé, notons le docteur Murray Barr, de London, Ontario qui, en 1963, recevait un prix de mérite de \$25 000 ; le docteur W. G. Bigelow en 1959, et le docteur Gordon Murray en 1964, tous deux de Toronto, le docteur Jacques Genest en 1963 et le docteur Charles-P. Leblond en 1965, tous deux de Montréal qui recevaient des prix annuels de \$5 000 chacun.

#### LA CARIE DENTAIRE CHEZ LES ENFANTS

Les examens dentaires subis par les écoliers en 1965 ont révélé un état déplorable de la dentition des enfants de la province. Les 116 374 examens effectués l'an dernier par les dentistes des unités sanitaires ont révélé 473 851 dents cariées. Bien que l'on ait pu obturer plus de la moitié de ces dents, il a quand même fallu extraire au-delà de 30 000 molaires de six ans et près de 16 000 autres permanentes. Au cours de ces mêmes examens, on a constaté qu'un grand nombre d'enfants souffraient de gingivite et qu'un nombre encore beaucoup plus considérable nécessitaient des traitements d'orthodontie. Dans le Québec, 40 pour cent des enfants âgés de trois ans souffrent déjà de caries dentaires. Dès l'âge de six ans, ils ont une moyenne de cinq à six dents cariées.

A l'approche du début d'une nouvelle année scolaire, ces constatations portent à réflexion. A qui revient la responsabilité de faire examiner la dentition non seulement des enfants inscrits en première année du cours primaire, mais aussi de tous les autres écoliers jusqu'à la fin du cours secondaire ?

#### Rôle des parents :

L'enfant appartenant d'abord à sa famille, il est normal que les parents soient les premiers à se soucier de l'état général de leurs enfants. Il convient donc que les parents prennent l'initiative de faire examiner périodiquement la dentition

de leurs enfants afin de prévenir les maladies des dents et des gencives, ainsi que toute autre maladie causée par une mauvaise hygiène de la bouche. Autant que possible, la visite chez le dentiste devrait avoir lieu avant le début de l'année scolaire afin d'éviter le plus d'absences possible durant la période de cours.

#### *Rôle de l'Etat :*

Pour sa part, l'Etat est bien conscient de l'immensité des besoins dentaires des jeunes Québécois et intensifie continuellement son programme d'hygiène dentaire publique. Le ministère de la Santé du Québec compte, parmi ses services, une division spécialement consacrée à l'hygiène dentaire. Le docteur L.-J. Bonneau, directeur, est secondé par six dentistes hygiénistes régionaux, un conseiller technique en fluoruration, quatre dentistes propagandistes, 31 dentistes cliniciens à temps complet et 19 à temps partiel. Toutes les activités de ce personnel convergent vers un même but, tout en utilisant différents canaux, soit l'éducation, la prévention, la correction et la recherche.

L'enseignement de l'hygiène dentaire se fait à tous les niveaux des cours primaire et secondaire. Les dentistes du ministère donnent annuellement de nombreuses conférences dans les écoles. Cet enseignement collectif est ensuite complété par les conseils individuels donnés lors des examens dentaires faits à l'école. A la suite de ces examens, les parents reçoivent une description écrite de la condition dentaire de leurs enfants et des indications de correction appropriée. L'éducation se fait également au niveau des personnes pouvant retransmettre les notions d'hygiène dentaire. Des cours sont ainsi organisés dans les écoles d'infirmières, les écoles normales, les instituts familiaux et autres maisons d'enseignement.

#### *Fluoration :*

Actuellement, la prévention des maux dentaires se fait surtout individuellement par la prophylaxie ou nettoyage des dents et collectivement, mais dans certaines localités seulement, par la fluoruration de l'eau potable. Cette dernière mesure a permis de réduire l'incidence de la carie dentaire dans une proportion de 60 à 65 pour cent, dans les 36 municipalités où l'on utilise ce procédé. Une étude-pilote sur l'application topique de fluor est actuellement en cours dans trois villes de la province, Jonquière, Kénogami et Arvida.

Bien que le travail du personnel de la Division d'hygiène dentaire est surtout orienté vers l'édu-

cation et la prévention, la correction ou le traitement n'en sont pas pour cela négligés, à preuve les 11 858 obturations et les 35 877 extractions faites en 1965. Il faut toutefois souligner que tous les dentistes tentent l'impossible pour protéger et conserver la molaire de six ans que l'on considère comme le pilier de toute la denture permanente.

Au moyen des statistiques et des observations compilées à la division de l'hygiène dentaire, le ministère peut orienter son programme d'hygiène dentaire publique en fonction des besoins spécifiques de la jeunesse québécoise. C'est une grave situation que le ministère de la Santé cherche constamment à améliorer. C'est pourquoi il importe d'insister sur l'importance d'une bonne denture auprès des enfants. Il faut qu'ils comprennent qu'ils doivent collaborer avec leurs parents, les dentistes et les éducateurs en hygiène dentaire afin que le programme établi au niveau scolaire porte tous ses fruits.

#### LA LUTTE CONTRE LA PHÉNYLCÉTONURIE S'ORGANISE AU QUÉBEC

La phénylcétonurie est une maladie due à une déficience biochimique chez l'être humain. Non traitée, elle peut causer des troubles très graves et même entraîner la mort. Vingt et un cas sont actuellement sous traitement dans le Québec et l'on estime qu'un nouveau-né sur 10 000 en est atteint, quoiqu'une personne sur 50 soit porteuse de la maladie. En face de ce problème, le ministère de la Santé vient d'approuver un projet en vue de dépister les cas de phénylcétonurie et prévenir ainsi la débilité mentale souvent associée à une teneur élevée en phénylalanine chez les bébés atteints de la maladie. Au début de 1967, on mettra en application un programme de dépistage chez tous les nouveau-nés dans le Québec.

#### *Pathogénie :*

La phénylcétonurie s'explique par le processus d'absorption d'un acide aminé essentiel, ou élément nécessaire au maintien de la vie et à la croissance d'un être vivant, en l'occurrence la phénylalanine. Il semble qu'une concentration trop élevée de cet acide aminé dans le sang des nouveau-nés soit due à un fonctionnement anormal d'un enzyme important et indispensable : la phénylalanine p-hydroxylase. Ce mauvais fonctionnement bloque la transformation normale de la phénylalanine en tyrosine et entraîne des déficiences mentales pouvant être graves et irréversibles. Quatre-vingt-dix pour cent des

patients non traités ont un quotient intellectuel inférieur à 50. Cette atteinte cérébrale constitue le défaut biologique initial de la maladie.

Cette erreur du métabolisme des acides aminés est une affection qui atteint les deux sexes et est transmise par un gène anormal récessif. En d'autres termes, selon les lois de l'hérédité, deux parents, bien que ne présentant aucun symptôme de phénylcétonurie, peuvent quand même être porteurs de la maladie et mettre au monde un enfant sur quatre atteint de la phénylcétonurie ; deux autres enfants seront porteurs de la maladie et le quatrième en sera complètement exempt.

La teneur normale de phénylalanine dans le sang semble varier entre un et quatre mg pour cent. Une grande accumulation de cet acide aminé peut causer une grave déficience mentale, des troubles neurologiques et des troubles extra-neuraux, pour ne mentionner que les principaux. Par contre, une insuffisance de phénylalanine, c'est-à-dire un taux inférieur à 0,5 mg pour cent et habituellement dû à un régime non contrôlé, peut causer un arrêt de la croissance et une perte considérable de poids, la modification des os longs, la décalcification, une modification sanguine et même entraîner la mort.

Au point de vue social, il est de la plus haute importance de pouvoir mettre ces cas en évidence, car un traitement approprié, consistant principalement en un régime lacté spécial distribué gratuitement par le ministère de la Santé, peut prévenir la déficience mentale et les autres troubles associés à cette erreur métabolique. Le dépistage des cas de phénylcétonurie est toujours important quel que soit l'âge du malade, car l'identification du cas peut aider à prévenir la maladie chez d'autres enfants de la même famille.

Alors que la médecine se socialise progressivement (assurance-hospitalisation, assistance médicale, etc. . .), et en raison des coûts de plus en plus élevés des soins et de l'équipement hospitalier moderne, il est normal que le gouvernement tente d'alléger au maximum les charges financières considérables que constituent pendant toute leur vie ces handicapés mentaux.

#### *Dépistage :*

La nouvelle technique de dépistage utilisée par un personnel spécialisé du Service des laboratoires du ministère de la Santé consistera à déterminer le taux de phénylalanine dans le sang, selon la méthode de McCaman et Robins, modifiée par Hill (tous des médecins américains) et adaptée à

l'ensemble analytique automatique Technicon. Quatre principaux avantages caractérisent cette nouvelle technique. Le prélèvement des échantillons s'effectue facilement. Il consiste à recueillir sur un papier-filtre quelques gouttes de sang du talon du nouveau-né entre le quatrième et le septième jour après la naissance de l'enfant. Le transport de l'échantillon requiert un minimum de précaution. Les résultats des tests peuvent être obtenus dans un délai d'une heure et, ce qui est le plus important, ils sont plus précis que ceux que l'on obtient en utilisant toute autre méthode connue. Au besoin, des études chromatographiques seront effectuées sur certains échantillons, ce qui permettra d'obtenir des renseignements supplémentaires pour déceler la maladie.

Au Canada, la Saskatchewan a mis en application un programme spécial concernant le dépistage et le traitement des cas de phénylcétonurie. La plupart des analyses se font cependant par une autre technique. Pour sa part, l'Ontario est à s'organiser et au moins un hôpital aurait commencé à utiliser fonctionnellement la méthode modifiée de McCaman et Rogins. Les trois États américains suivants se préparent à utiliser la technique que nous emploierons : la Caroline du Nord, la Californie et Washington, D.C. Une loi américaine contraint actuellement 36 États à avoir leur programme de dépistage de la phénylcétonurie.

#### *Planification dans le Québec :*

A la demande du docteur Jacques Gélinas, sous-ministre de la Santé du Québec, un comité spécial, formé depuis plusieurs mois, a étudié les diverses techniques d'analyse utilisées par différents hôpitaux, centres de santé, cliniques, universités et autres instituts de recherches à travers le monde. Ce comité est formé du docteur R. C. Sriver, pédiatre au Montreal Children's Hospital, de MM. R. Ayotte, biochimiste de l'Hôpital Sainte-Justine, et A.-J. Drapeau, directeur du Service des laboratoires, R. Tremblay, chimiste, Edgar Delvin, m. sc., ainsi que du docteur S. S. Kasatiya, bactériologiste, ces quatre derniers étant à l'emploi du Service des laboratoires du ministère de la Santé.

Tous les renseignements concernant la phénylcétonurie seront centralisés au Service des laboratoires, 1570, rue Saint-Hubert, Montréal. Un centre de documentation sur la phénylcétonurie est en voie d'organisation au même endroit. Cette documentation sera mise à la disposition des médecins, des scientifiques et de toute personne intéressée par cette maladie.

## COURS DE PERFECTIONNEMENT

### COURS EN ANESTHÉSIE ET RÉANIMATION À L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

Le Service d'anesthésie et de réanimation de l'Hôtel-Dieu de Québec a publié le programme des conférences qui y sont données dans le cadre du cours de spécialisation en anesthésie. Les conférences ont lieu le lundi et le jeudi de chaque semaine de l'année scolaire, à 4 heures 30, dans la salle de cours attenante au département d'anesthésie et de réanimation de l'Hôtel-Dieu.

Le programme de ces réunions est établi au début de l'année scolaire, et, sauf imprévu, est suivi fidèlement.

Chaque membre du Service, ainsi que les résidents, deviennent les collaborateurs du cours.

#### PROGRAMME

##### Cours inaugural

6 septembre : *Les responsabilités de l'anesthésiste moderne*, par le docteur André JACQUES.

##### Anatomie

8 septembre : *Anatomie du système nerveux végétatif*, par le docteur Raynald DÉRY.

13 septembre : *Anatomie et anesthésie du plexus brachial*, par le docteur Marcel CLAVET.

15 septembre : *Les enveloppes du système nerveux*, par le docteur Louis FOURNIER.

20 septembre : *Anatomie de la circulation sanguine*, par le docteur Jean-Guy VOYER.

22 septembre : *Structure de la moelle et du nerf rachidien*, par le docteur Marc FOLEY.

##### Physiologie et biochimie

4 octobre : *Douleur et voies algiques*, par le docteur André JACQUES.

6 octobre : *Fonction hépatique et anesthésie*, par le docteur Jean-Jacques HOUDE.

11 octobre : *Thermorégulation et hypothermie*, par le docteur Jacques PELLETIER.

13 octobre : *Physiopathologie du choc*, par le docteur Louis FOURNIER.

18 octobre : *Anoxie*, par le docteur Paul-René TREMBLAY.

20 octobre : *Physiologie du système neuro-végétatif*, par le docteur Raynald DÉRY.

25 octobre : *Physiologie de l'activité cardiaque*, par le docteur Henri DESMEULES.

27 octobre : *Fonction rénale et anesthésie*, par le docteur Jean-Jacques HOUDE.

1<sup>er</sup> novembre : *L'eau et les électrolytes en anesthésie-réanimation*, par le docteur Raynald DÉRY.

3 novembre : *La fonction neuro-musculaire*, par le docteur Georges-Henri SIROIS.

8 novembre : *Régulation de la circulation périphérique*, par le docteur Henri-Noël HARVEY.

##### Chimie et pharmacologie

17 novembre : *Notions de pureté des drogues anesthésiques, Contaminants, préservatifs, produits de dégradation*, par le docteur André JACQUES.

22 novembre : *Méthoxyflurane*, par le docteur Jean-Jacques HOUDE.

24 novembre : *Absorption et distribution des substances anesthésiques*, par le docteur Raynald DÉRY.

29 novembre : *Pharmacologie des drogues antihypertensives*, par le docteur Henri DESMEULES.

1<sup>er</sup> décembre : *Les agents psychotropes en anesthésie*, par le docteur André JACQUES.

6 décembre : *Théorie de l'anesthésie locale. Pharmacologie de la carbocaïne, de la xylocaïne et du citanest*, par le docteur Georges-Henri SIROIS.

8 décembre : *Évaluation comparative des nouveaux agents d'induction par voie intraveineuse (Propomid, 4-hydroxybutyrate, Briétal, Diazépam, etc.)*, par le docteur Jean-Guy VOYER.

13 décembre : *Chimie des gaz inorganiques*, par le docteur Marc FOLEY.

15 décembre : *Les variétés pharmacologiques, neurophysiologiques et cliniques de bloc neuro-musculaire*, par le docteur André JACQUES.

##### Physique

10 janvier : *Rhéologie. Applications pratiques en anesthésie*, par le docteur Jacques PELLETIER.

12 janvier	: <i>Humidité et humidification</i> , par le docteur Paul-René TREMBLAY.	9 mars	: <i>Le vomissement en anesthésie</i> , par le docteur Marc FOLEY.
17 janvier	: <i>Vaporisation et vaporisateurs</i> , par le docteur Jean-Jacques HOUDE.	14 mars	: <i>Oxygénothérapie</i> , par le docteur Claude BRIÈRE.
19 janvier	: <i>Les respirateurs automatiques</i> , par le docteur Henri-Noël HARVEY.	16 mars	: <i>La circulation pulmonaire en anesthésie</i> , par le docteur Raynald DÉRY.
24 janvier	: <i>Les débitmètres</i> , par le docteur Jacques PELLETIER.	28 mars	: <i>Techniques des principaux blocs nerveux de conduction</i> , par le docteur Marcel CLAVET.
<b>Anesthésie clinique</b>			
2 février	: <i>Techniques de réanimation cardio-respiratoire</i> , par le docteur Nicol OUELLETTE.	30 mars	: <i>Comportement de l'anesthésiste devant les urgences respiratoires</i> , par le docteur Henri-Noël HARVEY.
7 février	: <i>Anesthésie pour chirurgie du tractus digestif chez l'adulte</i> , par le docteur Marcel CLAVET.	4 avril	: <i>Anesthésie pour chirurgie orthopédique. Problèmes posés par l'arthritique</i> , par le docteur Jean-Jacques HOUDE.
9 février	: <i>La position en anesthésie</i> , par le docteur Claude BRIÈRE.	6 avril	: <i>Soins du patient au réveil. Complications respiratoires immédiates</i> , par le docteur Jacques PELLETIER.
14 février	: <i>Les complications maternelles de l'accouchement</i> , par le docteur Jean-Guy VOYER.	11 avril	: <i>Les urgences cardiaques en anesthésie</i> , par le docteur Paul-René TREMBLAY.
16 février	: <i>La pression veineuse</i> , par le docteur Georges-Henri SIROIS.	13 avril	: <i>La diffusion en anesthésie</i> , par le docteur Raynald DÉRY.
21 février	: <i>Anesthésie pour chirurgie cardiaque</i> , par le docteur Raynald DÉRY.	18 avril	: <i>Electrochoc et électro-narcose</i> , par le docteur Marcel CLAVET.
23 février	: <i>Anesthésie pour la chirurgie de la tête et du cou</i> , par le docteur Louis FOURNIER.	20 avril	: <i>Symposium : L'utilisation des moniteurs en anesthésie.</i> <i>Ventimétrie</i> , par le docteur André JACQUES. <i>Thermométrie</i> , par le docteur Marcel CLAVET. <i>Manométrie</i> , par le docteur Jean-Jacques HOUDE. <i>Vasculographie</i> , par le docteur Jacques PELLETIER. <i>Cazométrie</i> , par le docteur Raynald DÉRY.
28 février	: <i>L'anesthésie régionale intraveineuse ; revue de la question</i> , par le docteur Marcel CLAVET.		
2 mars	: <i>Problèmes posés à l'anesthésiste par le patient qui prend des médicaments</i> , par le docteur Nicol OUELLETTE.		
7 mars	: <i>Anesthésie pour chirurgie du tractus digestif chez l'enfant</i> , par le docteur Jacques PELLETIER.		

## ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES 1966

La Faculté de médecine de l'université de Montréal organise un cours de perfectionnement en thérapeutique qui aura lieu à l'université de Montréal (salle Y-100), les 18 et 19 novembre 1966.

### PROGRAMME

#### Vendredi, 18 novembre

Modérateur : le docteur Noël KAUFMANN

- 9 h. 30 — Inscription.
- 10 h. 00 — Mot de bienvenue, par le docteur de GUISE VAILLANCOURT.
- 10 h. 05 — *Le respect du médicament*, par le docteur Roger DUFRESNE.
- 10 h. 30 — *Les antibiotiques : quand et comment les prescrire*, par le docteur André LEDUC.

- 11 h. 30 — *Associations et incompabilités médicamenteuses*, par le docteur Claude MARCHAND

Modérateur : le docteur Lucien JOUBERT

- 14 h. 00 — *La médication thyroïdienne : ses principales indications*, par le docteur Maurice BÉLISLE.
- 15 h. 00 — *Le médecin aux prises avec l'alcoolique*, par le docteur André BOUDREAU.
- 16 h. 15 — *La détresse respiratoire de l'adulte*, par le docteur Pierre NADEAU.

#### Samedi, 19 novembre

Modérateur : le docteur Pierre MONTY

- 9 h. 00 — *Le couple fertile*, par le docteur Lise FORTIER.
- 10 h. 00 — *Le couple non fertile*, par le docteur Roger LA-POINTE.

11 h. 15 — *L'insuffisance vasculaire périphérique*, par le docteur Paul CARTIER.

*Modérateur* : le docteur Maurice BLAKE

14 h. 00 — *Traitement des principales urgences en ophtalmologie*, par le docteur Jean-Paul DEMERS.

15 h. 00 — *La psychothérapie en pratique médicale*, par le docteur Camille LAURIN.

16 h. 15 — *Nouveautés pharmaceutiques*, par le docteur Lucien JOUBERT.

17 h. 00 — Réception au Centre social.

**Frais d'inscription : \$30.00**

## COURS DE PERFECTIONNEMENT EN PÉDIATRIE

La Faculté de médecine de l'université de Montréal organise un cours de perfectionnement en pédiatrie, qui aura lieu à l'Hôpital Sainte-Justine (amphithéâtre « A »), les 10, 11 et 12 novembre 1966.

### PROGRAMME

#### *Jeudi, 10 novembre*

9 h. 00 — *Évaluation de la croissance normale et anormale*, par le docteur Roger POIRIER.

10 h. 00 — *La tuberculose chez l'enfant* : a) *Méthodes de dépistage précoce* ; b) *B.C.G.* ; c) *Incidence actuelle de la maladie*, par les docteurs Gloria JELIU et Gabriel ST-ROME.

14 h. 00 — *Complications courantes de l'immunisation chez l'enfant*, par le docteur Gabriel ST-ROME.

14 h. 30 — *Rôle et valeur des gamma-globulines*, par le docteur Roger LA SALLE.

15 h. 00 — *Place des antibiotiques dans la prophylaxie des maladies infectieuses*, par le docteur Luc CHICOINE.

16 h. 00 — *Problèmes psychiatriques courants de l'adolescence*, par les docteurs Denis LAZURE et collaborateurs.

#### *Vendredi, 11 novembre*

9 h. 00 — *Aspect préventif du R. A. A. et des complications des maladies cardiaques congénitales*, par le docteur André DAVIGNON.

10 h. 00 — *Problèmes endocrinologiques de l'adolescence*, par le docteur Jacques-R. DUCHARME.

11 h. 00 — *Présentation de cas cliniques*.

14 h. 00 — *Pathologie chirurgicale courante de l'âge scolaire* : a) *Chirurgie des traumatismes* ; b) *Chirurgie électorale*, par les docteurs Pierre-Paul COLLIN et Jacques-R. DUCHARME.

15 h. 00 — *Craniosténoses*, par le docteur Bernard MELOCHE.

16 h. 00 — *Anomalies mineures des membres inférieurs chez l'enfant*, par le docteur Pierre LABELLE.

#### *Samedi, 12 novembre*

9 h. 00 — *Symposium : Problèmes scolaires causés par certains handicaps de l'enfance*, par les docteurs Gloria JELIU et collaborateurs.

11 h. 00 — *Problèmes dentaires chez l'enfant*, par le docteur Gérald ALBERT.

**Frais d'inscription : \$30.00**

## NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

### **ISUPREL-NEO MISTOMETER**

Laboratoires Winthrop

*Composition.* Le Mistometer est un inhalateur complet par lui-même formé d'une fiole de 15 ml renfermant 54 mg chacun de chlorhydrate d'Isuprel (isoprotérénol) et de chlorhydrate de Néo-Synéphrine (phényléphrine) en solution aérosolisante, d'une embouchure séparable dans laquelle est incorporé le nébulisateur et d'un capuchon protecteur. Chaque quantité dosée fixe fournit 160 mcg de chacun des ingrédients actifs dans une buée de fines gouttelettes de grosseur optimale pour l'inhalation.

*Indications.* La Néo-Synéphrine fournit une vasoconstriction efficace qui prolonge remarquablement la durée de l'activité tout en augmentant l'effet bronchodilatateur de l'Isuprel, ce qui assure ainsi une bronchodilatation et une décongestion soutenues dans le traitement de toutes les affections bronchospastiques telles que l'asthme, la bronchite chronique et l'emphysème.

*Posologie.* Une seule inhalation est généralement suffisante pour les adultes et les enfants ; il faut attendre au moins une minute avant d'envisager une deuxième inhalation qui est parfois nécessaire. En cas chroniques, il est souvent à conseiller de suivre un régime quotidien comme mesure prophylactique.

*Effets secondaires.* Parfois ceux de stimulation sympathique excessive.

*Précautions.* Doit être employé avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hyperthyroïdie, d'hypertension, de diabète sucré, de tuberculose ou de sensibilité aux amines sympathico-mimétiques.

*Contre-indications.* Ne pas administrer simultanément avec l'épinéphrine.

*Présentation.* Inhalateur aérosolisant complet de 15 ml contenant une quantité suffisante pour 300 inhalations orales à dose fixe.

---

## NOUVELLES PHARMACEUTIQUES

### NOUVELLE MANUFACTURE DE HÖCHST PHARMACEUTICALS

Le début des travaux de construction d'une nouvelle manufacture de produits pharmaceutiques, évaluée à \$1,6 million, procurera du travail spécialisé à la main d'œuvre canadienne. La nouvelle manufacture de la compagnie Hoechst du Canada Ltée sera située tout près de sa fabrique d'acétate de polyvinyl à Varennes, sur la rive sud du Saint-Laurent. Lors de la cérémonie de la levée de la première pelletée de terre, mercredi, le 21 septembre, le président, M. R. L. Hoffmann, a initié la construction dont on prévoit l'achèvement en avril 1967.

D'après le docteur H. G. Giese, directeur général de Hoechst Pharmaceuticals, la manufacture aura atteint le stade de production complète en août 1967. M. R. Jalbert, directeur de la production, affirme qu'au début la manufacture engagera 25 employés qui s'occuperont de la

préparation stérile des antibiotiques, de la production de médicaments sous formes variées, de l'enrobage et de l'emballage des comprimés. Hoechst prévoit aussi des facilités pour la production de médicaments à l'usage des vétérinaires, et pour des laboratoires de vérification. Les architectes sont Meadowcroft et MacKay, T. G. Anglin Ltée les ingénieurs-conseils, et Pollock et McGibbon les contracteurs.

La manufacture contraste de façon vive avec une construction voisine, aussi la propriété de Hoechst. Construite en 1702, comme deuxième seigneurie de Varennes, cette pittoresque petite maison de campagne, où eut lieu la réception qui suivit la cérémonie, sert d'endroit de rassemblement et d'intérêt historique. La vieille maison et la manufacture ultramoderne symbolisent le souci constant de Hoechst qui, au cours de plus d'un siècle de développement international, a toujours manifesté un grand intérêt pour le passé tout en continuant de bâtir pour l'avenir.

**NOUVEAU**

de Riker, les fondateurs d'une thérapie en dose mesurée  
aérosol bronchodilatatrice. Riker—fabricant de  
Medihaler-Iso® et Medihaler-Epi® introduit maintenant...

**NOUVEAU  
450  
DOSE**



**Duo-Medihaler®**

Hydrochlorure d'isoprotérénol (4 mg. par cc.). Bitartrate de phényléphrine (6 mg. par cc.) M. de C. Enreg.

**NOUVEAU** 150 doses de plus sans aucune augmentation dans la grosseur.

**NOUVEAU** 150 doses de plus sans aucune augmentation dans le coût pour le patient.

**NOUVEAU** 150 doses de plus qu'aucun autre aérosol bronchodilatateur.

Quand vous lirez les pages suivantes, nous  
croyons que vous nous approuverez en disant  
que Duo-Medihaler offre *plus* à vos patients.

# 60 plus efficace qu'une solution d'isoprotérénol

C'est un corps plethysmographique, le moyen le plus susceptible pour mesurer les fonctions pulmonaires.

Cette sorte d'appareil était utilisée pour étudier les effets comparatifs de quatre formules de la thérapie aérosol et un placebo.

Ses usages confirmaient ce que des études spirométriques avaient toujours démontré: que Duo-Medihaler est supérieur à d'autres aérosols dans le degré et la durée du soulagement des spasmes bronchiaux.

En effet, ces études concluent que Duo-Medihaler compare avec, ou dépasse, même isoprotérénol délivré par la pression positive intermittente d'un appareil respiratoire.

Dans cette recherche, la résistance des voies respiratoires avant et après la thérapie était mesurée par une plethysmographie du corps dans 15 patients souffrant de congestions pulmonaires chroniques. Cinq participèrent dans des études de réactions à la dose même, dix dans des séries comparables.

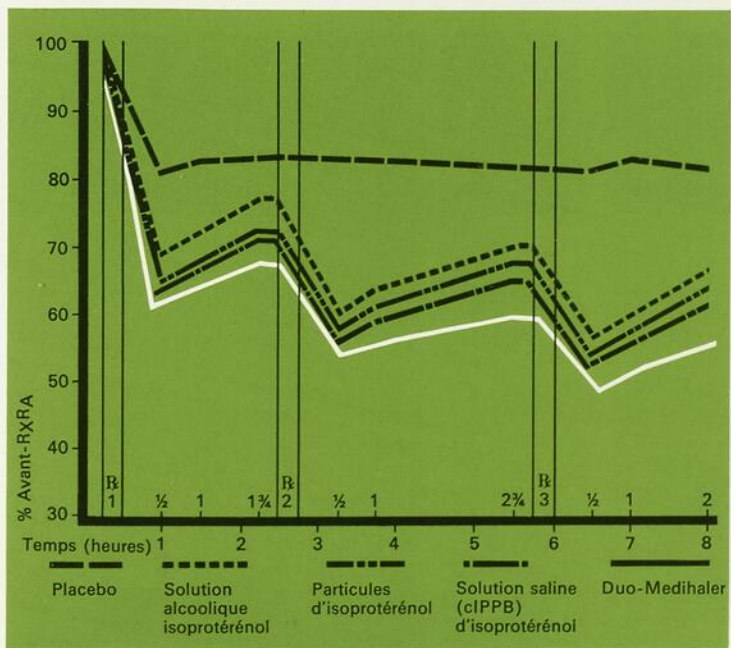
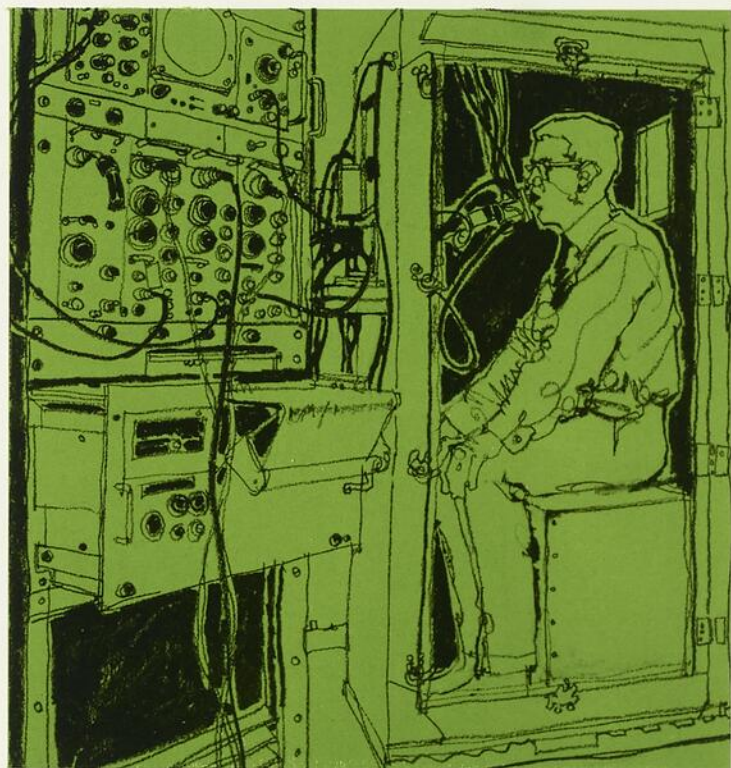
Les thérapies étudiées furent Duo-Medihaler; Isoprotérénol (5.0 mg.) délivré par un appareil IPPB; Medihaler-Iso; un aérosol commercial d'isoprotérénol dans une solution alcoolique; et un placebo.

La résistance des voies respiratoires après le traitement comme un pourcentage de la résistance avant le traitement  $R_A$  est démontrée dans la manchette à droite.

La conclusion: "La plus grande baisse dans  $R_A$  (résistance des voies respiratoires) pour chaque mesure durant la journée était obtenue avec (Duo-Medihaler)".

Maintenant, vous pouvez prescrire Duo-Medihaler à vos patients sachant que non seulement c'est l'aérosol des spasmes bronchiaux le plus efficace disponible, mais aussi que le coût du traitement a été réduit d'un tiers.

Ordonnez-le à vos patients souffrant de spasmes bronchiaux et placez la liberté dans la paume de leurs mains.



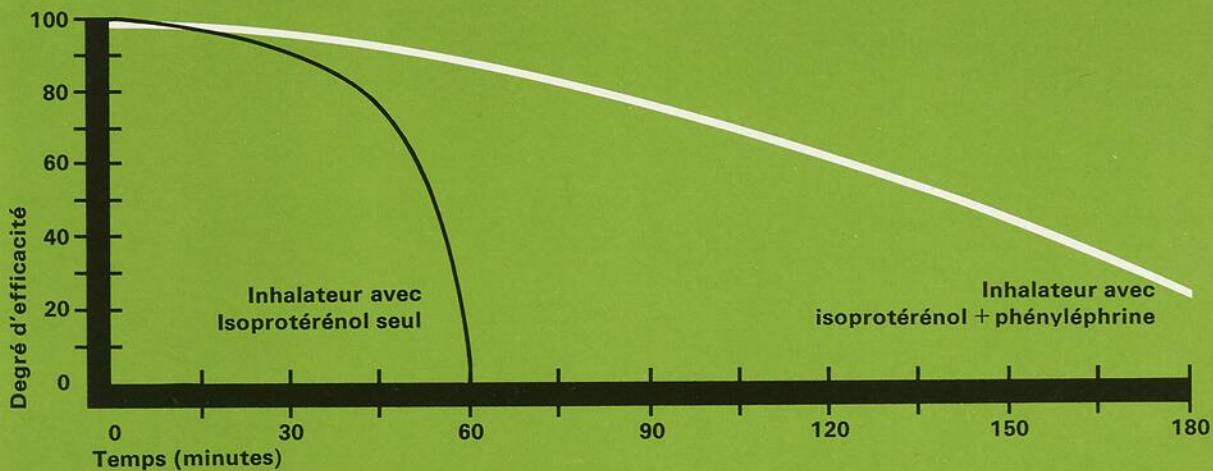
2. Dautrebande, L., "Physiological and Pharmacological Characteristics of Liquid Aerosols", *Physiol. Rev.* 32: 214-275, (Avril) 1952.

1. Cohen, A. A., et Hale, F. C., *Am. J. Med. Sci.*, 249: 309, 1965.

Littérature additionnelle disponible sur demande.



# agit plus longtemps qu'une solution d'isoprotérenol



## DURÉE DE L'ACTION

**1 HEURE**  
isoprotérenol

**3 HEURES**  
isoprotérenol + phényléphrine

"L'effet protecteur contre la dyspnée dans l'exercice sur des patients souffrant d'asthme est maintenu pour une durée de 30 minutes par l'isoprotérenol seul et pour plus de 120 minutes par l'isoprotérenol et la phényléphrine. Aucune réaction secondaire ne fut notée."

*Kallos, P. et Kallos, L., Internat. Arch. of Allergy and Applied Immunology 24: 17, 1964.*

*Littérature additionnelle disponible sur demande.*

"Les diagrammes en blocs démontrent que la combinaison d'Isuprel (isoprotérenol) avec Isuprel (phényléphrine) en parties égales maintient le soulagement des spasmes bronchiaux au moins trois fois plus longtemps qu'Isuprel (isoprotérenol) seul."

*S. H. Sanders, M.D. et S. J. Taub, M.D., The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly, Volume 45, Mai, 1966, Pages 90-100.*



# répond à plus de besoins thérapeutiques qu'une solution d'isoprotérénol

## Solution d'isoprotérénol

Isoprotérénol—stimulant récepteur beta

délasserment des muscles  
involontaires bronchiques

## Duo-Medihaler

Isoprotérénol—stimulant récepteur beta  
Phényléphrine—stimulant récepteur alpha

**ACTIONS COMBINÉES**  
délasserment des muscles  
involontaires bronchiques

compression des vaisseaux  
muqueux dans le bronchiole

réduction de la congestion  
et oedème dans les parois  
du bronchiole

*Goodman et Gilman—Troisième Édition Copyright 1965*

### Pour spasmes bronchiaux DUO-MEDIHALER

#### Contre-indications

DUO-MEDIHALER doit être administré avec précaution aux personnes souffrant de maladies de coeur, de diabète, d'hypertension, de troubles de la thyroïde et de tuberculose.

#### Actions secondaires

Une trop forte dose d'isoprotérénol est susceptible de produire des palpitations, de la tachycardie et du tremblement, alors qu'administrée à trop forte dose, la phényléphrine peut produire des irrégularités cardiaques, des désordres du système nerveux central et de la bradycardie réflexe.

La réaction sensitive individuelle du patient à l'un ou l'autre médicament indique les signes d'un dosage trop fort. Cependant, il y a raison de croire que les effets d'un dosage trop fort de l'un ou de l'autre médicament sont compensés par l'autre médicament dans le mélange.

"L'efficacité supérieure de Duo-Medihaler est due à l'effet spasmolytique d'isoprotérénol avec les qualités vaso-constrictives et décongestantes de la phényléphrine".

*Kallos, P. et Kallos-Deffner, L., Internat. Arch. of Allergy and Applied Immunology 24: 17, 1964.*

FABRIQUER AU CANADA PAR



MEMBRE

PMAC

La Compagnie Riker Pharmaceutique Limitée, 3214 Wharton Way, Cooksville, Ontario

**SI VOUS RECHERCHEZ  
UN AGENT ANTIBACTÉRIEN QUI  
RÉUNIT L'EFFICACITÉ DES ANTIBIOTIQUES  
À LARGE SPECTRE  
ET LA SÉCURITÉ DE LA PÉNICILLINE  
VOUS OPTEREZ PROBABLEMENT POUR LA  
'PENBRITINE'**

**LE CHOIX DE LA PLUPART  
DES MÉDECINS CANADIENS**



**PENBRITINE'**

(AMPICILLINE)



**chimiquement, une pénicilline  
cliniquement, un large spectre**

# LA 'PENBRITINE' EST LE CHOIX POUR LES

**chimiquement  
une  
pénicilline**  
... possède la sécurité  
de la pénicilline

## 'PENBRITINE'

La toxicité n'augmente pas avec  
l'importance des prises

## 'PENBRITINE'

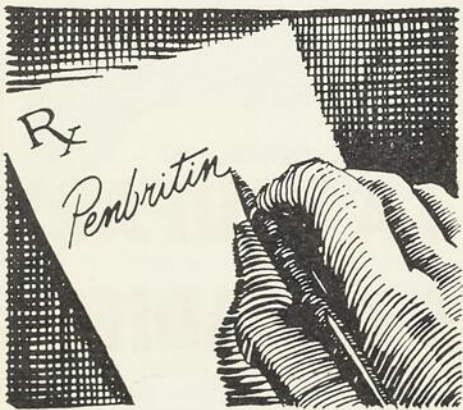
Bactéricide

## 'PENBRITINE'

Sûre pour adultes et enfants

## 'PENBRITINE'

Doubler la dose double la pénicillinémie



### 'PENBRITINE' ORALE

**POSOLOGIE:** Dans les infections graves, on doit augmenter la fréquence des prises. On rapporte que doubler les doses double la pénicillinémie.

#### *Adultes et enfants de plus de 10 ans:*

Infections des voies respiratoires: 250 mg aux 6 heures.

Infections des voies urinaires: 500 mg aux 8 heures

(il est important d'administrer les trois doses quotidiennes).

Infections des voies gastro-intestinales: 500 à 750 mg aux 8 heures.

**En pédiatrie:** Infections des voies respiratoires, urinaires et gastro-intestinales — enfants de moins de 25 livres: 60 à 125 mg aux 6 heures. Enfants pesant de 25 à 75 livres: 125 à 250 mg aux 6 heures. Enfants de plus de 75 livres: 250 mg aux 6 heures.

### 'PENBRITINE' INJECTABLE

Les détails de l'administration sont dans le dépliant de conditionnement.

# 'PENBRITINE'

(AMPICILLINE)



# DES MÉDECINS CANADIENS RAISONS SUIVANTES

**cliniquement  
un  
large spectre**  
... possède l'efficacité  
de l'antibiotique à large spectre

## *Efficacité remarquable dans le traitement*

### **des infections des voies respiratoires :**

Pneumonie  
Bronchite  
Bronchiectasie  
Pharyngite  
Amygdalite  
Sinusite  
Otite moyenne

### **des infections des voies urinaires :**

Pyélite  
Pyélonéphrite  
Cystite  
Urétrite  
Lithiase urinaire

### **des infections du système nerveux central :**

Méningite

### **CONTRE-INDICATIONS :**

Allergie à la pénicilline

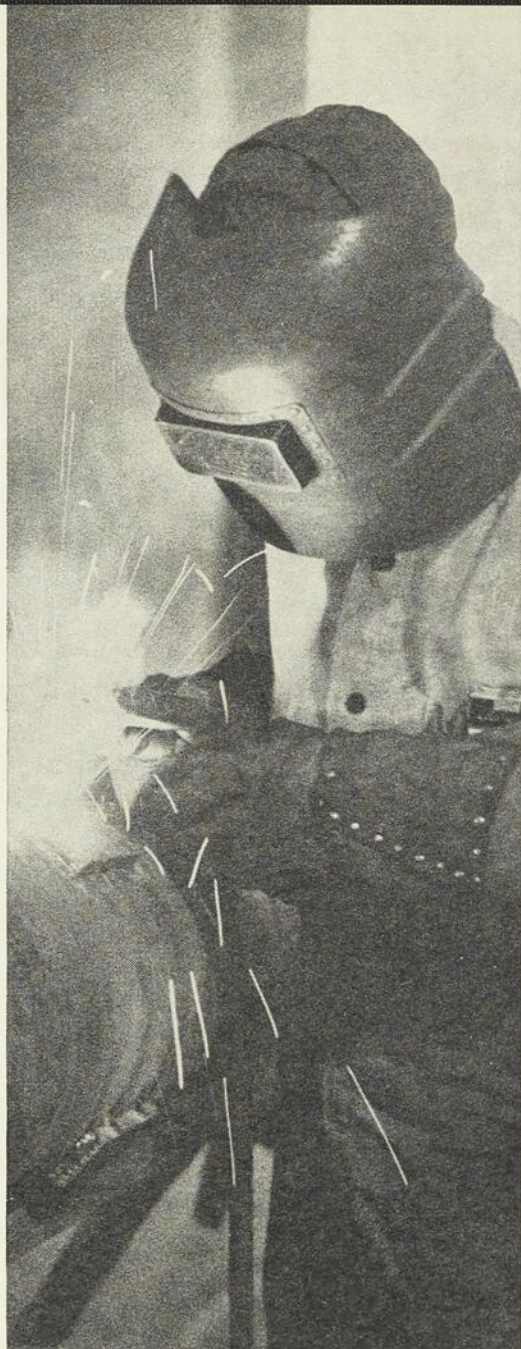
### **EFFETS SECONDAIRES :**

Ce sont ceux de la pénicilline G et par conséquent, il est possible que surviennent les réactions suivantes : érythème, nausées, selles molles, moniliase, éosinophilie, œdème aigu angio-neurotique et plus rarement, l'anaphylaxie.

### **COMPOSITION :**

(La Penbritine est présentée en six formes posologiques)  
Penbritine-500, capsules dosées à 500 mg d'ampicilline  
Penbritine-250, capsules dosées à 250 mg d'ampicilline  
Penbritine-125, capsules dosées à 125 mg d'ampicilline  
Penbritine-250, liquide dosé à 250 mg d'ampicilline  
à la c. à thé (5 cm<sup>3</sup>) après dilution.  
Penbritine-125, liquide dosé à 125 mg d'ampicilline  
à la c. à thé (5 cm<sup>3</sup>) après dilution.  
Penbritine, gouttes pédiatriques dosées à 100 mg  
d'ampicilline au cm<sup>3</sup> après dilution.  
Tous renseignements supplémentaires sont donnés sur  
demande.

**chimiquement, une pénicilline  
cliniquement, un large spectre**



## A l'ouvrage parce que les com

Quand la **DOULEUR** empêche vos malades de travailler, vous pouvez compter sur les comprimés 692 pour un soulagement efficace. Grâce aux comprimés 692, la majorité de vos malades pourra retourner promptement à l'ouvrage.

Les comprimés 692 contiennent du chlorhydrate de propoxyphène USP, un produit non narcotique, connu autrefois sous le nom de dextropropoxyphène. En outre, ils contiennent de l'acide acétylsalicylique, de la phénacétine et de la caféine, pour intensifier l'effet global de l'analgésique.

**A l'ouvrage**, à la maison, à l'hôpital — vous pouvez vous fier aux comprimés 692 pour obtenir le soulagement prompt et efficace de la douleur auquel s'attendent vos malades.



# Comprimés 692<sup>®</sup> agissent ... contre la douleur

**INDICATIONS:** Un comprimé trois ou quatre fois par jour.

**EFFETS SECONDAIRES:** On a observé quelquefois des nausées, de la somnolence et des étourdissements chez les malades sur pied. On a également remarqué des éruptions cutanées, des prurits et des troubles gastro-intestinaux y compris de la constipation. Le propoxyphène présente peu de danger d'assuétude même si quelques cas furent signalés.

## **Comprimés 692<sup>®</sup>**

Composé de propoxyphène à 65 mg

Chaque comprimé rose, enrobé d'une pellicule, contient :

chlorhydrate de propoxyphène USP .....	65 mg
acide acétylsalicylique .....	225 mg
phénacétine .....	160 mg
caféine .....	32 mg

**PRÉSENTATION:** Flacons de 100 comprimés.

Une documentation complète est disponible sur demande.

<sup>®</sup>Marque déposée



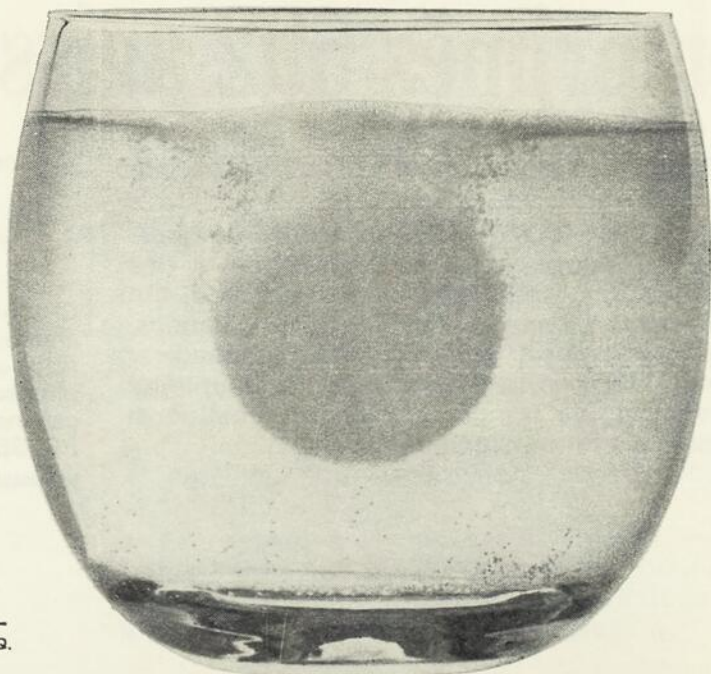
# lorsqu'une calcithérapie intensive est nécessaire

**pourquoi administrer une poignée  
entière de comprimés, alors que le  
même effet peut être atteint, par un  
breuvage rafraîchissant parfumé  
à l'orange?**

Le Calcium-Sandoz Forte est une forme très concentrée de glucono-lactate de calcium, rapidement absorbé par le tube digestif. Il est très soluble et exempt de phosphore. Un comprimé effervescent équivaut à 500 mg de calcium-élément ou à 16 comprimés de 5 grains de gluconate de calcium. Le Calcium-Sandoz Forte simplifie le traitement des crampes de jambes de la grossesse et des symptômes qui se manifestent lors des poussées de croissance. Il représente également un excellent supplément diététique chez les personnes âgées. La concentration élevée des comprimés de Calcium-Sandoz Forte rend ce médicament particulièrement indiqué dans le traitement de l'ostéoporose, lorsque le rétablissement d'un bilan calcique positif exige l'administration de doses élevées de calcium.

**Composition:** chaque comprimé contient 2.940 g de glucono-lactate de calcium et 0.30 g de carbonate de calcium, soit 500 mg de calcium-élément. **Posologie:** adultes, 1 ou 2 comprimés effervescents de Calcium-Sandoz Forte par jour; enfants, ½ ou 1 comprimé effervescent de Calcium-Sandoz Forte par jour. Traitement de l'ostéoporose: 2 à 6 comprimés par jour sur des périodes prolongées. **Présentation:** tubes de 20 comprimés. **Précautions:** l'administration de doses élevées de Calcium-Sandoz Forte a donné lieu, occasionnellement, de la diarrhée. D'autres malades, au contraire, ont à l'occasion présenté de la constipation. Lorsque le calcium est administré par voie parentérale, il existe toujours la possibilité d'une augmentation de la toxicité des doses de la digitale. Chez les malades ayant des antécédents médicaux de colique néphrétique, l'administration de calcium doit être accompagnée de breuvages acidulés abondants, tels que jus de fruits, pour éviter l'hypercalciurie. Le calcium doit être employé avec précaution chez les malades présentant une insuffisance cardiaque ou rénale. Ce produit est contre-indiqué dans la lithiase calcique et les états d'hypercalcémie. Chez les diabétiques, il faut tenir compte que chaque comprimé effervescent contient 0.74 g de saccharose et en conséquence, que chaque comprimé effervescent contient 291.8 mg de sodium-élément.

nouveau **Calcium-  
Sandoz®  
Forte  
500 mg**  
comprimés effervescents



SANDOZ PHARMACEUTICALS, DORVAL, P.Q.

<b>PULMO-BAILLY</b>		
® TONIQUE RESPIRATOIRE		
Gaïacol Acide phosphorique Codéine	<i>Affections pulmonaires Convalescences</i>	
YAB - Spécialités A. BAILLY 19, RUE DU ROCHER - PARIS VINANT Ltée., 8355, Boul. St-Laurent, MONTRÉAL		<i>4 à 5 cuillerées à café par jour</i>

<b>OPOBYL</b>		
Cholérétiques végétaux Extraits hépatiques et biliaires.	<i>Affections hépatiques Constipation</i>	
YAB - Spécialités A. BAILLY 19, RUE DU ROCHER - PARIS Agents pour le Canada - VINANT Limitée, 8355, Boul. St-Laurent, MONTRÉAL 11, P.Q.		<i>1 à 2 pilules aux repas</i>

## Le problème émotif du malade âgé

Perte d'intérêt  
Manque de coopération  
Comportement négativiste  
Pleurs spasmodiques  
Crises émotives

“Une discussion des troubles fonctionnels chez le malade âgé a fait nettement ressortir le grand nombre de cas de dépressions qui échappent à la vigilance du médecin traitant, et qui bénéficieraient considérablement des électrochocs ou d'un anti-dépresseur.”\*

## Tofrānil à 10 mg

spécifiquement conçu  
pour la dépression chez  
le malade âgé.

\*The London Letter, C.M.A.J., 1<sup>er</sup> janv. 1966,  
S.S.B. Gilder

### Posologie

Malades âgés  
Tofrānil Dragées à 10 mg. La dose d'attaque quotidienne est de 30-40 mg (3-4 dragées) en moyenne. La dose d'entretien devrait être le minimum requis pour maintenir l'amélioration.

### Effets secondaires

Rarement graves, ils relèvent pour la plupart d'une action pharmacologique secondaire (xérostomie, diaphorèse, constipation et troubles de l'accommodation visuelle). Ces effets sont généralement transitoires, ou s'atténuent avec réduction de la posologie.

### Précautions

Les malades âgés doivent être suivis de très près. La présence des troubles suivants exige aussi une étroite surveillance: artériosclérose grave, insuffisance cardiaque, rétention urinaire, pression intra-oculaire augmentée; tendance suicidaire (associée à la dépression); hypotension orthostatique.

### Contre-indications

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase.

### Présentation

Tofrānil (chlorhydrate d'imipramine):  
dragées triangulaires à 10 mg, couleur corail.

**Bibliographie complète sur le Tofrānil—  
2,810 travaux jusqu'à ce jour.**

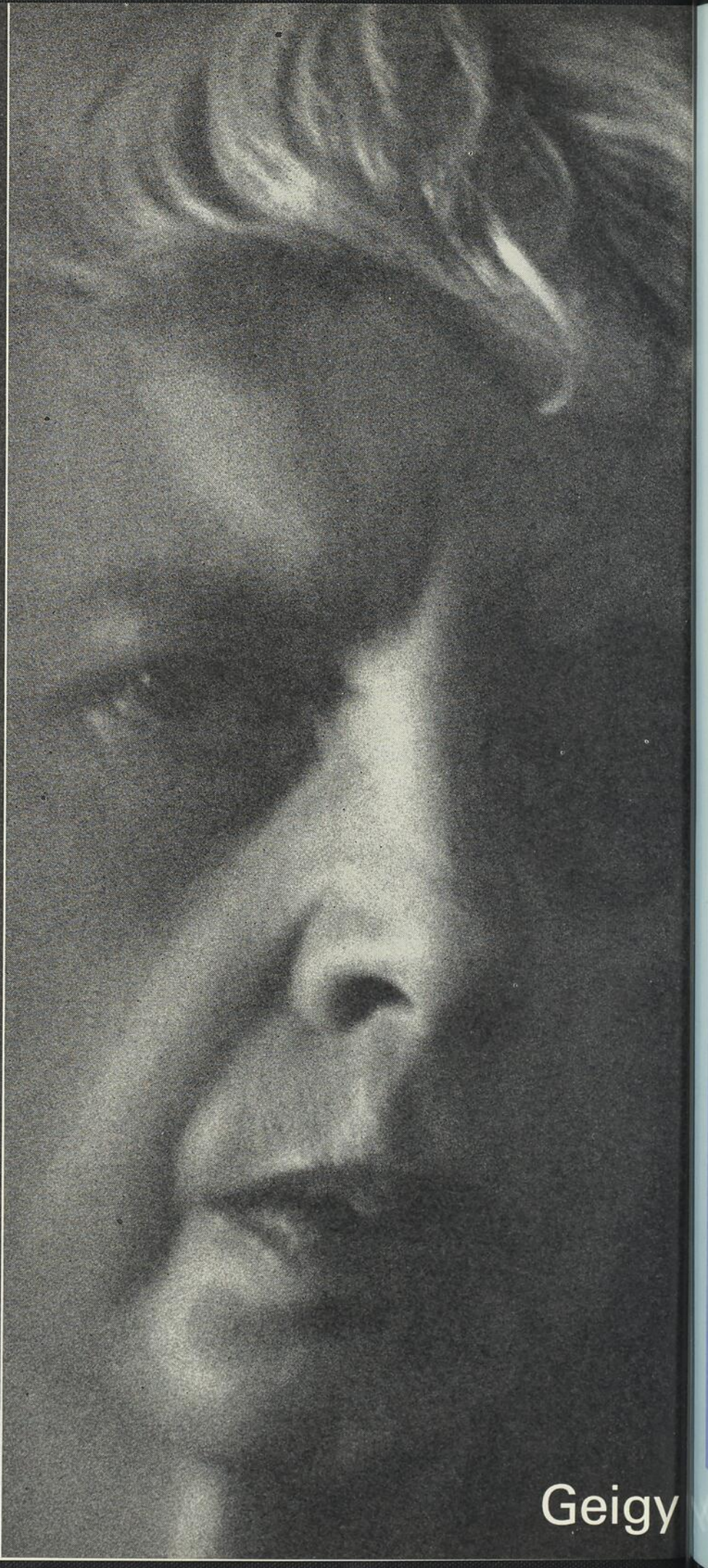
Renseignements complets procurables sur demande, ou par l'entremise de votre visiteur médical Geigy; également publiés dans le Vademecum International.



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

G-1928F

Geigy



ANGLE SAINT-ROCH et SAINT-VALLIER - QUÉBEC

*Charrier & Dugal*  
1965  
Ltee

IMPRIMEURS ☆  
☆ LITHOGRAPHE S

TÉLÉPHONES  
524-2454 et 524-2455

ARÇÈRES

*TOUS TRAVAUX  
D'IMPRESSION TYPOGRAPHIQUE  
ET DE LITHOGRAPHIE.*

CONSULTEZ NOS CLIENTS !

*La réussite de nos travaux est notre meilleure publicité.*

baisse tensionnelle prévisible  
bonne tolérance  
une dose par jour

# Ismelin-Esidrix®

(guanéthidine-hydrochlorothiazide CIBA)

avant  
le traitement

181/114\*

\*T.A. moyenne en décubitus (25 patients)<sup>1</sup>

**Indication:** Hypertension artérielle.

**Posologie:** Pour commencer, un comprimé par jour. Au bout d'une semaine, si aucune baisse tensionnelle ne s'est manifestée à la station debout, augmenter la dose à deux comprimés par jour; on augmentera ensuite la posologie d'un comprimé par jour à intervalles d'une semaine jusqu'à obtention d'un effet hypotenseur satisfaisant.

**Effets secondaires:** Congestion nasale, hypokaliémie, hyperuricémie, hyperglycémie, inhibition de l'éjaculation; avec de fortes doses, faiblesse musculaire. La faiblesse persistante, l'hypotension orthostatique ou la diarrhée est un signe de surdosage.

**Précautions à prendre:** Insuffisance rénale avancée, coma hépatique imminent, goutte, diabète, infarctus coronarien ou cérébral récent. Dans le traitement à long terme, l'équilibre hydrique et ionique doit être surveillé régulièrement.

**Contre-indications:** Phéochromocytome, oligurie, blocage rénal complet.

Tous renseignements concernant les effets thérapeutiques, la posologie, les effets secondaires, les précautions à prendre et les contre-indications seront fournis sur demande.

**Présentation:** Comprimés d'Ismelin-Esidrix (rose pâle), renfermant chacun 10 mg d'Ismelin® (guanéthidine CIBA) et 25 mg d'Esidrix® (hydrochlorothiazide CIBA); flacons de 100 et 500.

**BIBLIOGRAPHIE:**

1. Schultz, F. B.: *The Use of Guanethidine in Private Practice*. J. Med. Ass. Alabama 31:177, 1961.

après  
le traitement

149/94\*

6023

**C I B A**  
DORVAL, QUÉBEC

# DEMO-CINÉOL

## *suppositoires*

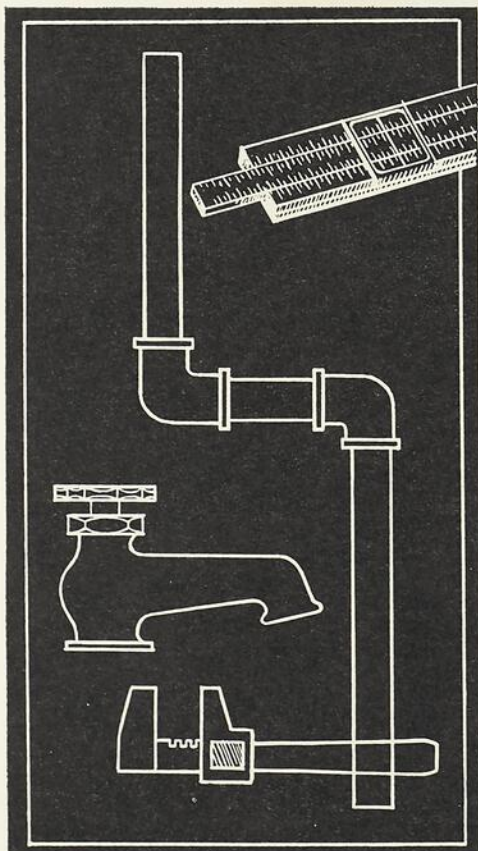
**3 formules :**  
**ADULTES - ENFANTS - BÉBÉS**

LE SUPPOSITOIRE LE PLUS ACTIF DANS LE DOMAINE DES VOIES RESPIRATOIRES

**LE LABORATOIRE DEMERS, LIMITÉE**

2721, rue Tremblay,

Sainte-Foy, Québec 10, P. Q.



Conçu pour un soulagement à double action de la constipation chronique

## KONDRÉMUL®

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

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

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

**KONDRÉMUL**  
(étiquette bleue)

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

**KONDRÉMUL**  
au Cascara  
(étiquette verte)

Flacons de 8 et de 16 onces liquides.

Documentation complète sur demande

© Marque déposée



**PRODUITS CHIMIQUES ET SOLUTIONS POUR LABORATOIRE**

- Réactif chimique
- Solutions chimiques
- Colorant biologique
- Concentré volumétrique
- Solvant spectroqualité
- Solution tampon

Pour obtenir le catalogue complet  
et la liste des prix,  
adressez votre demande à :

**ANACHEMIA**  
CHEMICALS LTD

500 - 2<sup>ème</sup> Ave., Ville St. Pierre, Montréal 32



"Ca ravigote"

SI PUR ... SI BON ... ET SAIN POUR TOUS

**LA PHOTOGRAVURE ARTISTIQUE  
INC.**

Photos Clichés Flans Retouche  
Dessin Électros

288 est, rue Arago, Québec.

Tél: 524-2438

Achetez toujours vos **FOURRURES** des experts pour plus de satisfaction

**J.-O. NADEAU & FILS, Inc.**

600, côte d'Abraham, Québec.

Téléphone : 522-6429

Téléphone : 522-2091

**J.-ANTONIN MARQUIS**  
PHARMACIEN

Directeur de l'École de Pharmacie de l'Université Laval

501, 3<sup>e</sup> Avenue, - - Québec.

Téléphone : 525-4825

**ADÉLARD LABERGE, Ltée**  
ENTREPRENEUR

260, 5<sup>e</sup> Rue, - Québec 3, P. Q.

HUILE — COMBUSTIBLE — CHARBON

**CANADIAN IMPORT COMPANY**

83, rue Dalhousie, Québec. - Tél. : 692-1510

Téléphone : 529-0213

**OSCAR DORVAL, B.Sc. A.**  
INGÉNIEUR CONSEIL

500, Grande-Allée est, suite 407 - QUÉBEC 4, P. Q.

Téléphone : 529-4164

**ÉMILIE ROCHETTE & FILS**  
TAPIS - LINOLÉUM - TEXTILES

550 est, rue Saint-Vallier, - Québec.

Téléphone : 522-1235

**PHARMACIE SOUCY**

999, avenue Cartier, - Québec.

## TABLE ALPHABÉTIQUE DES ANNONCEURS



A	F
Ames Company of Canada, Ltd. .... 32	Fenwal Laboratories, division of Baxter Laboratories of Canada Ltd. .... 10
Anachemia Chemicals, Ltd. .... 52	Frosst & Co., Charles E. .... 12, 30, 44, 45, 51
Anglo-French Drug Cie Ltée. .... 28	
Arlington-Funk Laboratories, division U. S. Vitamin Corp. of Canada, Ltd. .... 33	G
Ayerst, McKenna & Harrison, Ltd. .... 24, 41, 42, 43	Geigy Pharmaceuticals, Ltd. .... 11, 36, 48
B	H
Banque d'Économie de Québec ..... 26	Herdt & Charton, Inc. .... 25, 27
Bristol Laboratories Can. Ltd. .... 20	Hoechst Pharmaceuticals. .... 8, 9
Brunet, W., & Cie Ltée. .... 26	Hoffmann-La Roche, Ltée. .... 14, Couv. IV
C	J
Canadian Import Co. .... 52	Jardins Pont de Québec. .... 35
Chabot, Germain. .... 26	K
Charrier & Dugal (1965) Ltée. .... 49	Komo Construction, Ltée. .... 35
Claire-Fontaine, Ltée. .... 52	L
Compagnie Ciba, Ltée. .... 50	Laberge, Adélarde, Ltée. .... 52
Coronet Drug, Company. .... 17	Laboratoires Abbot, Ltée. .... 22
D	Laboratoire Demers, Ltée Le. .... 51
Desbergers Limitée. .... 34	Laboratoires Jean Olive. .... 18, Couv. III
Dorval, Oscar. .... 52	Laboratoire Nadeau, Ltée. .... 13
E	
Elliott-Marion Cie Ltée. .... 34	

TABLE ALPHABÉTIQUE DES ANNONCEURS (*suite*)

Laiterie Laval, Enr.....	13	Rochette, Émilien & Fils Ltée.....	52
Lederle Laboratories.....	7	Rougier, Inc.....	Couv. I

## M

Mainguy, Jarnuszkiewicz & Boutin.....	26
Marquis, Pharmacie J.-Antonin.....	52
Marsan, J.-M., & Cie Ltée.....	21
Merck, Sharp & Dohme of Canada, Ltd.....	6

## N

Nadeau & Fils, J.-O.....	52
--------------------------	----

## P

Parke, Davis & Co. Ltd.....	7
Periodica, Inc.....	35
Pharmacie Soucy.....	52
Photogravure Artistique, Inc., La.....	52
Poulenc, Ltée.....	Couv. II, 3, 29

## R

Riker Pharmaceutical Co. Ltd.....	37, 38, 39, 40
Robins, A.-H. Co. of Canada, Ltd.....	14

## S

Sandoz Pharmaceuticals, Ltd.....	4, 46
----------------------------------	-------

## T

Tremblay & Dion, Inc.....	26
---------------------------	----

## U

Upjohn Company of Canada.....	15, 16, 26
-------------------------------	------------

## V

Vichy-France.....	23
Vinant, Limitée.....	47

## W

Welcker & Cie, Ltée.....	5, 31
Winthrop Laboratories of Can., Ltd.....	19

## À NOS LECTEURS

Ce bulletin est édité avec le *généreux concours de ses annonceurs*. Aidez donc ceux qui vous aident en prescrivant, de préférence à toutes les autres, les spécialités qui se rappellent régulièrement ici à votre bienveillante attention.

**HEPAX**  
STIMULANT HÉPATO-BILIAIRE ET RÉNAL

STIMULANTS HÉPATO-BILIAIRES  
ARTICHAUT - BOLDO  
COMBRETUM - POLYPODE

DIURÉTIQUES CARDIO-RÉNAUX  
ADONIS - AUBÉPINE

DÉSENSIBILISANTS  
PEPTONES-chlor. Mg.

CHOLÉMIQUES  
INSUFFISANTS  
HÉPATIQUES  
AZOTÉMIÉS  
HYPERCHOLESTÉROLÉMIE  
CURES DE DIURÈSE  
DERMATOSES

*Une à deux cuillerées à thé  
matin et soir dans un verre d'eau*

LABORATOIRES U.P.S.A. AGEN (France)  
CANADA, 200 Rue Vallée. MONTRÉAL

# NORMO GASTRYL

**AÉROPHAGES  
DYSPEPTIQUES  
GASTRIQUES  
FONCTIONNELS**

**EFFERVESCENT**  
UN COMPRIMÉ CONTIENT  
EN SELS DE SODIUM

Bromure	0.25 gm.
Citrate	0.75 gm.
Benzoate	0.12 gm.
Sulfate	0.30 gm.
Phosphate	0.20 gm.
Carbonate acide	0.17 gm.

UN COMPRIMÉ MATIN, MIDI ET SOIR AVANT LES REPAS

*Laboratoires U.P.S.A. AGEN (France)    Canada : Laboratoires JEAN OLIVE MONTRÉAL*

