TOME 106 — No 3 MONTRÉAL — MARS 1977

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1977

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE LAVAL

ENVOI

UN ANNIVERSAIRE NOTABLE 285
Edouard Desjardins

ÉDITORIAL

LES COÛTS MARGINAUX : DANS LA PRATIQUE MÉDICALE OU DANS LA RECHERCHE 285
Claude Laberge

TRAVAUX ORIGINAUX

ÉTUDE DES RÉACTIONS DE TYPE ALLERGIQUE AUX GAMMA-GLOBULINES HUMAINES 287
Rénald Gilbert, Richard Bastien et Guy Pelletier

EFFET DE LA TESTOSTÉRONE ET DE LA DIHYDROTESTOSTÉRONE SUR LA LIBÉRATION DES GONADOSTIMULINES SUITE À L'ADMINISTRATION DE LH-RH 291
Guy C. Olivier

LOCALISATION IMMUNOHISTOCHIMIQUE D'UN NOUVEAU POLYPEPTIDE PANCRÉATIQUE 294
Georges Pelletier, Rachel Leclerc et Romano Puviani

LES LYMPHOCYTOTOXINES FROIDES CHEZ LES RECEVEURS DE GREFFE RÉNALE 297
R. Roy, M. Robert, Jean-Guy Lachance et Fritz Daguillard

INFLUENCE DES MILIEUX TUBAIRE OU UTÉRIN SUR LE DÉVELOPPEMENT DES EMBRYONS DE LAPINS 300
M. Tourigny, R.D. Lambert et L. Guilbert-Blanchette

MESURE DU RÉCEPTEUR DES ANDROGÈNES DANS LE CYTOSOL DE LA PROSTATE DU RAT INTACT : VALIDATION D'UN ESSAI PAR ÉCHANGE AVEC LA MÉTHYLTRIÉNOLONE 306
Roland R. Tremblay, My Anh Ho-Kim, Romain Dubois et Jean Y. Dubé

PRÉSENTATIONS CLINIQUES

SIALOGRAPHIE: INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE DES CLICHÉS POST-ÉVACUATION DANS LES SIALITES INFECTIEUSES ET LES SIALOSES AUTO-IMMUNES 312
E. Michel Azouz

LA GONOCOCCIE SYSTÉMIQUE, CETTE MÉCONNUE 316
Michel G. Bergeron et Léo Gauvreau

NIVEAUX SANGUINS DE PHENFORMINE SUIVANT UNE DOSE THÉRAPEUTIQUE HABITUELLE 323
C. Catellier, E. Fraser, L. Ayotte-Ferron et J.Y. Savoie

L'UTILISATION DU BICARBONATE DE SODIUM DANS LA PRÉVENTION DE LA PNEUMONITE D'ASPIRATION 326
Henri Desmeules, Louis Fournier et Paul-René Tremblay

MÉTHODE SIMPLIFIÉE DE MESURE DE LA TRIIODOTHYRONINE LIBRE DANS LE SÉRUM 329
J.D. Dubois et J.H. Dussault

HYPERCHYLOMICRONÉMIE FAMILIALE : ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ LIPOLYTIQUE DANS UNE FAMILLE 333
Claude Gagné, Daniel Brun, Sital Moorjani et Paul-J. Lupien

LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE EN ORTHOPÉDIE PÉDIATRIQUE 339
Yves Lacourcière et Yvan St-Cyr

VALEURS DE RÉFÉRENCE POUR LA GLYCÉMIE ET L'INSULINÉMIE AU COURS DE L'ÉPREUVE DE JEÛNE PROLONGÉ CHEZ UNE POPULATION QUÉBÉCOISE 343
André Nadeau

ÉTUDE DE 32 PATIENTS TRAITÉS PAR SHUNTS PORTO-SYSTÉMIQUES AU CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ LAVAL SUR UNE PÉRIODE DE 5 ANS 347
G.-Arnaud Painvin et Gérard Martineau

MÉDECINE PRATIQUE

LE CONTRÔLE DE L'HÉPATITE VIRALE DE TYPE B 351
C. Rousseau

DIVERS

MÉDECINE SOMATIQUE, MÉDECINE PSYCHOLOGIQUE ET GROUPE BALINT 356
Guy Pomerleau et Jacques Labrie

SUPPLÉMENT HISTORIQUE

SUJETS DIVERS

L'ÉVOLUTION DE LA CHIRURGIE AU QUÉBEC : V 358
Edouard Desjardins

CHRONIQUE D'ÉCHOCARDIOGRAPHIE

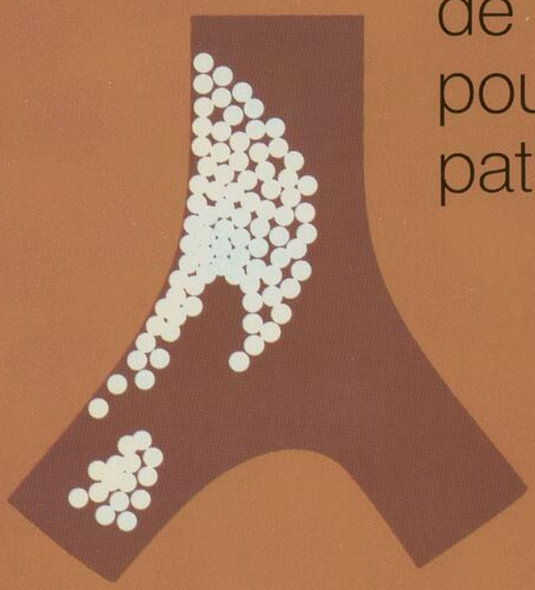
II. L'INSUFFISANCE MITRALE 364
Gérard Tremblay

CORRECTION 366
NOUVELLES 271
REVUE DE LIVRES 282
NÉCROLOGIE 367
REVUE DES PÉRIODIQUES 379
NOUVELLES PHARMACEUTIQUES 386

ANTURAN®

200mg

un produit digne
de considération
pour le traitement de nombreux
patients présentant des troubles
thrombo-emboliques
artériels



un régulateur de la fonction plaquettaire unique en son genre

exerce une action antithrombotique et anti-embolique véritable

bien toléré en administration continue durant de longues périodes

Un progrès majeur de la médecine canadienne

Geigy
Dorval, P.Q. H9S 1B1

G-5081

Pour guide de prescription voir page 386

TOME 106 — No 3 MONTRÉAL — MARS 1977

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1977

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE LAVAL

EDITORIAL

MARGINAL COSTS IN MEDICAL PRACTICE OR IN RESEARCH 285
Claude Laberge

ORIGINAL AND PAPERS

STUDY OF THE ALLERGIC-LIKE REACTIONS TO HUMAN GAMMA GLOBULINS 287
Rénald Gilbert, Richard Bastien and Guy Pelletier

EFFECT OF TESTOSTERONE AND DIHYDROTESTOSTERONE ON LH AND FSH RELEASE INDUCED BY LH-RELEASING HORMONE (LH-RH) IN NORMAL MEN 291
Guy C. Olivier

IMMUNOHISTOCHEMICAL LOCALIZATION OF A NEW PANCREATIC POLYPEPTIDE 294
Georges Pelletier, Rachel Leclerc and Romano Puviani

COLD CYTOTOXIC ANTIBODIES IN KIDNEY GRAFT RECIPIENTS 297
R. Roy, M. Robert, Jean-Guy Lachance and Fritz Daguillard

EFFECT OF THE TUBAL OR UTERINE MILIEU ON THE RABBIT EMBRYOS DEVELOPMENT 300
M. Tourigny, R.D. Lambert and L. Guilbert-Blanchette

MEASUREMENT OF THE ANDROGEN RECEPTOR IN THE PROSTATE CYTOSOL OF INTACT RATS: VALIDATION OF AN EXCHANGE ASSAY WITH METHYLTRIONOLONE 306
Roland R. Tremblay, My Anh Ho-Kim, Romain Dubois and Jean Y. Dubé

CASE REPORTS

SIALOGRAPHY: DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF THE POST-EVACUATION FILMS IN INFECTIOUS AND AUTO-IMMUNE DISEASES OF THE SALIVARY GLANDS 312
E. Michel Azouz

DISSEMINATED GONOCOCCAL INFECTION, AN UNRECOGNIZED SYNDROME 316
Michel G. Bergeron and Léo Gauvreau

PHENFORMIN BLOOD LEVELS ON USUAL THERAPEUTIC DOSAGE 323
C. Catellier, E. Fraser, L. Ayotte-Ferron and J.Y. Savoie

THE USE OF SODIUM BICARBONATE IN THE PREVENTION OF ASPIRATION PNEUMONIA 326
Henri Desmeules, Louis Fournier and Paul-René Tremblay

A SIMPLIFIED MEASUREMENT METHOD OF FREE TRIIODOTHYRONINE IN SERUM 329
J.D. Dubois and J.H. Dussault

FAMILIAL HYPERCHYLOMICRONEMIA: PLASMA LIPOLYTIC ACTIVITY IN A LARGE KINDRED 333
Claude Gagné, Daniel Brun, Sital Moorjani and Paul-J. Lupien

BONE SCANNING IN PEDIATRIC ORTHOPEDICS 339
Yves Lacourcière and Yvan St-Cyr

REFERENCE VALUES FOR GLUCOSE AND INSULIN DURING PROLONGED FAST IN A QUEBEC POPULATION 343
André Nadeau

STUDY OF 32 PATIENTS TREATED WITH PORTO-SYSTEMIC SHUNTS AT LE CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ LAVAL OVER A 5 YEARS PERIOD 347
G.-Arnaud Painvin and Gérard Martineau

CLINICAL NOTES

THE CONTROL OF VIRAL HEPATITIS TYPE B 351
C. Rousseau

SPECIAL ARTICLE

SOMATIC MEDICINE, PSYCHOLOGICAL MEDICINE AND BALINT GROUP 356
Guy Pomerleau and Jacques Labrie

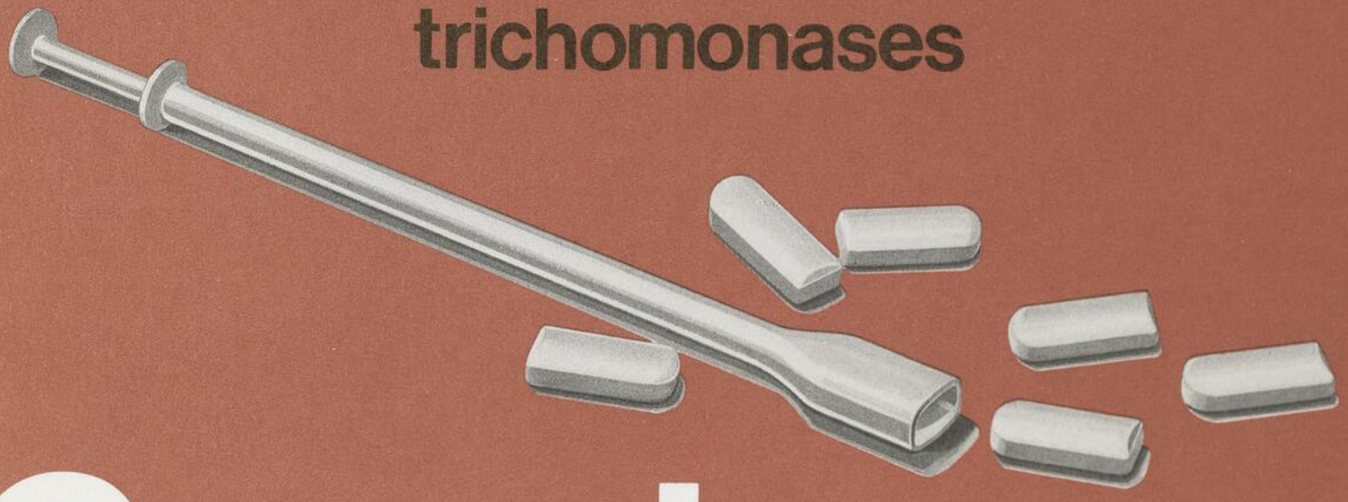
ECHOCARDIOGRAPHY

MITRAL INSUFFICIENCY 364
Gérard Tremblay

en gynécologie

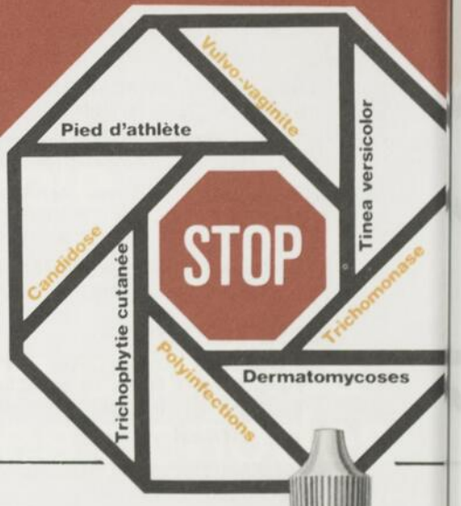
MAINTENANT 6 jours de traitement

pour les candidoses vaginales et les trichomonases



Canesten®

comprimé vaginal



Le même large spectre d'activité dans les vaginites causées par le Candida, le Trichomonas ou les infections mixtes.

- propriétés fongicides et trichomonacides
- traitement commode 1 fois par jour pendant 6 jours
- pour toutes les femmes, même les femmes enceintes
- peu de récidives
- aucune résistance croisée à d'autres médicaments
- aucune contre-indication connue
- très bien toléré
- satisfait aux normes esthétiques: non salissant, non graisseux, inodore; le comprimé vaginal se délite rapidement et complètement

en dermatologie

Crême/Solution

thérapie instantanée

- pour le traitement topique des "tinea" et candidoses
- pour le malade dont l'état ne peut attendre l'identification des champignons pathogènes.

Canesten®

Antifongique et trichomonacide clotrimazole

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

INDICATIONS. *La crème et la solution Canesten:* Traitement topique des dermatites suivantes: pied d'athlète, eczéma marginé de Hebra et trichophytie cutanée provoqués par le T. rubrum, le T. mentagrophytes, l'Epidermophyton floccosum; candidose causée par le Candida albicans; pityriasis versicolor provoqué par le Malassezia furfur.

Le comprimé vaginal Canesten: Traitement de la candidose et de la trichomonase vaginales. Le comprimé vaginal Canesten peut être administré à toutes les femmes, même les femmes enceintes et celles prenant des contraceptifs oraux. (Voir précautions à prendre)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. *Crème et solution:* Appliquer, matin et soir, sur la région atteinte et aux alentours, une mince couche de Canesten en solution ou en crème et masser légèrement.

Dans les cas de vulvites, la crème Canesten devrait être appliquée sur la vulve, jusqu'à la région anale. Dans les cas de balanites et comme moyen de prévenir l'infection vaginale ou une réinfection exogène de la part du partenaire, la crème Canesten devrait être appliquée sur le gland.

Comprimé vaginal: 1 comprimé vaginal pendant 6 jours consécutifs, de préférence au coucher. Introduire le comprimé vaginal, profondément dans le vagin à l'aide de l'applicateur. Afin d'éviter ce traitement pendant les règles, on suggère de commencer la thérapie au moins six jours avant la période prévue des menstruations.

DURÉE DU TRAITEMENT. *La crème et la solution:* La durée du traitement varie selon la gravité et le siège de l'affection. En général, on peut observer une nette amélioration, avec soulagement du prurit, au cours de la première semaine de traitement. La plupart des dermatomycoses requièrent environ 3 ou 4 semaines de traitement; la candidose, par contre, cède le plus souvent à une thérapie de 1 ou 2 semaines. Si aucune amélioration ne se produit après 4 semaines, on devra repenser le diagnostic.

Pour éviter toute rechute ou si la guérison n'est pas confirmée par des examens mycologiques, le traitement devra en général se poursuivre pendant 2 semaines (surtout dans les mycoses du pied) après disparition des symptômes.

Comprimé vaginal: Le traitement initial de six jours peut être répété si nécessaire.

REMARQUES. *Crème et solution:* L'adjonction de mesures d'hygiène revêt une importance toute particulière dans le traitement des mycoses du pied, souvent rebelles. Après nettoyage, on asséchera soigneusement le pied — surtout entre les orteils — pour éviter toute trace d'humidité.

Les onychomycoses, par suite de leur siège et des facteurs physiologiques, ne sont que médiocrement influencées par les antimycosiques topiques seuls en raison de leur difficulté de pénétration dans la couche cornée.

Canesten s'emploie parfois dans les cas de paronychie et comme traitement d'appoint dans les onychomycoses après extraction ou ablation de l'ongle.

Comprimé vaginal: Au traitement local, il est très important d'associer certaines mesures d'hygiène; à cet effet, il est recommandé de prendre des bains 2 fois par jour et d'éviter le port de sous-vêtements trop serrés.

Lorsque le diagnostic d'une trichomonase est clairement établi, surtout si cette infestation se situe à des endroits difficilement accessibles au traitement local, tels l'urètre et les glandes de Bartholin, il est essentiel d'instituer une thérapie concomitante avec un trichomonacide oral.

CONTRE-INDICATIONS. A l'exception d'une éventuelle hypersensibilité, il n'existe aucune contre-indication connue à l'emploi de la crème, de la solution et du comprimé vaginal Canesten.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE. Comme avec tout autre topique, il peut se produire une sensibilisation de la peau. Le cas échéant, on devra cesser l'application de Canesten topique et instituer le traitement approprié.

La crème et la solution Canesten ne sont pas destinées a un usage ophtalmique.

Les comprimés vaginaux Canesten ne sont pas destinés à une administration *per os*.

Emploi au cours de la grossesse: Les expériences recueillies jusqu'ici ont montré que le clotrimazole en application intravaginale n'était pratiquement pas absorbé ni par une muqueuse intacte, ni par une muqueuse enflammée. Toutefois, les comprimés vaginaux Canesten ne devraient pas être utilisés durant les trois premiers mois de la grossesse a moins que le médecin juge le traitement essentiel au bien-être de la patiente. De même, l'utilisation de l'applicateur peut ne pas être souhaitable pour certaines femmes enceintes; le cas échéant, on devra recourir à l'introduction digitale.

EFFETS INDÉSIRABLES. Les essais cliniques effectués sur une grande échelle ont révélé que Canesten était parfaitement toléré, en application topique et vaginale.

Crème et solution: En de rares cas, l'application a entraîné les phénomènes suivants: érythème, sensation de brûlure, apparition d'ampoules, desquamation, oedème, prurit, urticaire et irritation cutanée.

Comprimés vaginaux: Eruption cutanée, crampes abdominales, légère incontinence d'urine et sensation de brûlure ou d'irritation de la part du partenaire sexuel sont des effets indésirables très rarement signalés. En aucun cas, ces effets n'ont commandé l'arrêt de la médication.

PRÉSENTATION. *La solution Canesten* à 1 p. 100 est présentée en flacons de plastique de 20 ml. Un millilitre renferme 10 mg de clotrimazole dans un excipient non aqueux.

La crème Canesten à 1 p. 100 est présentée en tubes de 20 g. Un gramme contient 10 mg de clotrimazole dans un excipient à base de crème pénétrante.

Le comprimé vaginal Canesten à 100 mg de clotrimazole est présenté dans une alvéole de plastique scellée sur une plaquette. Chaque boîte de six comprimés contient un applicateur et un feuillet de directives pour la malade.

BIBLIOGRAPHIE. 1. Lohmeyer (H.): Postgrad. Med. J., 50 Suppl. 78, 1974. / 2. Schnell (J.D.): Ibid., p. 79. / 3. Legal (H.P.): Ibid., p. 81. / 4. Widholm (O.): Ibid., p. 85. / 5. Couchman (J.M.): Ibid., p. 93. / 6. Higton (B.K.): Ibid., p. 95. / 7. Oates (J.K.): Ibid., p. 99. / 8. Masterton (M.B.) et coll.: Curr. Med. Res. Opin., 3, 83, 1975. / 9. Sawyer (P.R.) et coll.: Drugs, 9:424, 1975. / 10. Postgrad. Med. J., 50 Suppl., 54-76, 1975.

Pour plus amples renseignements, veuillez consulter votre monographie Canesten ou votre visiteur médical Boehringer Ingelheim.

FBA Pharmaceuticals Ltd.
Distribué par
Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
2121, Transcanadienne
Dorval, Québec H9P 1J3 FBA-91F-77

CONDITIONS DE PUBLICATION

Tout article publié dans L'Union Médicale du Canada demeure la responsabilité de ses auteurs et ne doit pas être considéré comme engageant la politique générale de la Corporation de L'Union Médicale du Canada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"L'Union Médicale du Canada" paraît tous les mois.

L'abonnement est de trente-cinq dollars par année (quarante dollars pour l'étranger).

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

Le barème des annonces est fourni sur demande à Publicité Union M.L. Inc., 5064, avenue du Parc, Montréal H1G 1R4 — Téléphone : 273-3065.

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

Tout ce qui regarde la rédaction et l'administration doit être adressé franco aux bureaux de "L'Union Médicale du Canada", 5064, avenue du Parc, Montréal H1G 1R4 — Téléphone : 273-3065.

COURRIER DE LA DEUXIÈME CLASSE — ENREGISTREMENT No 2134.
Port de retour garanti.

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

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

RÉDACTION : COLLABORATEURS

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

RÉDACTEUR EN CHEF:
Edouard Desjardins [7]

ASSISTANT RÉDACTEUR EN CHEF:
Marcel Cadotte [7]

RÉDACTEUR EN CHEF ÉMÉRITE:
Roma Amyot [7]

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

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION:
Marcel Cadotte [7]

MEMBRES HONORAIRES

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

MEMBRES DE LA CORPORATION

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

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

PRÉSIDENT :
André Barbeau

VICE-PRÉSIDENT :
Simon Lauzé

TRÉSORIER :
Roland Charbonneau

SECRÉTAIRE :
Marcel Cadotte

CONSEILLERS :
Edouard Desjardins
Camille Dufault
Michel Dupuis

SECRÉTAIRE ADMINISTRATIVE :
Gabrielle Faucher

PUBLICITÉ

Publicité Union M.L. Inc.
5064, avenue du Parc
Montréal, Qué. H2V 4G2
Tél.: (514) 273-3065

membre du ccab

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec — RADAR

ISSN 0041-6959

nouvelles

HONNEUR CONFÉRÉ AU DOCTEUR GUSTAVE GINGRAS

Au cours d'une réunion récente du Club Rotary tenue à Montréal, le docteur Gustave Gingras a reçu la médaille d'Or de l'Institut de Réadaptation de Montréal.

Le départ du professeur Gustave Gingras est une perte sensible pour l'Institut qu'il a fondé, pour l'Université de Montréal, où il a professé et préparé la relève, pour la profession médicale qu'il a dirigée à la tête du Collège des médecins et chirurgiens de la province et à la présidence de l'Association médicale canadienne, pour ses nombreux handicapés qu'il a toujours traités avec amour, désintéressement et un rare altruisme.

Cette mutation, par contre, est un gain inappréciable dont jouira sa patrie d'adoption, où il est déjà Chancelier de l'Université de Charlottetown.

NOUVEAU MANDAT DE DIRECTION ACCORDÉ AU PROFESSEUR JACQUES VAN CAMPENHOUT

Le renouvellement du mandat de directeur au département d'obstétrique-gynécologie de l'Université de Montréal a été accordé par le Conseil universitaire lors de la réunion du 17 janvier 1977 au professeur Jacques Van Campenhout. Ce mandat s'étend du 1er février 1977 au 31 mai 1981.

(Forum, 31 janvier 1977)

LE DOCTEUR ROGER A. CÔTÉ, PRÉSIDENT DE LA SÉANCE : QUE VALENT LES DONNÉES MÉDICALES ?

Le docteur Roger A. Côté de Sherbrooke participera aux Journées d'informatique médicale qui se tiendront du 22 au 25 mars 1977, à l'Université Paul Sabatier de Toulouse, France.

Il présidera la séance du jeudi 24 mars 1977 et présentera les travaux des participants français, allemands, anglais et américains qui discuteront de la valeur des données médicales.

(Communiqué)

LISTE PARTIELLE DES CANDIDATS CERTIFIÉS EN NOVEMBRE ET DÉCEMBRE 1976 PAR LE COLLÈGE DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

Le secrétaire du Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada nous a fait parvenir la liste des candidats certifiés aux examens de novembre et décembre 1976. Le rapport comprend 88 pages; aussi faute d'espace, la liste publiée ci-dessous comprend les candidats francophones inscrits parmi les abonnés de *L'Union Médicale du Canada;* les omissions seraient involontaires.

1. — *Certifiés en médecine interne :* les docteurs Georges Bédard (Montréal), Richard Joseph Bédard (Dartmouth), André Bélanger (Montréal), Yves Caussignac (London), François Couture (Sherbrooke), Julien d'Astous (Moncton), Jacques Deschenes (Toronto), Jana Bryan Havrankova (Bethesda), Guy Bernard Pelletier (Atlanta), Pierre Plourde (Montréal), Jean A. Quevillon (Ottawa), René Roux (Drummondville), Guy Valiquette (Montréal).

2. — *Certifiés en cardiologie :* les docteurs H.F. Gattiker (Sherbrooke), Raymond Jean Lemieux (Montréal), Claude Ronald Maranda (Ottawa), Lise-Andrée Mercier (Rochester), Jean Quevillon (Ottawa).

3. — *Certifié en gastro-entérologie :* le docteur Jean Thomas Michaud (Cap-Rouge).

4. — *Certifiés en pneumologie :* les docteurs Yvon Cormier (Baltimore), Jacques M. Laforge (Ste-Foy).

5. — *Certifiés en anesthésie :* les docteurs Robert Blain (Chicoutimi), Jean-Luc Boileau (Montréal), Gilles de la Salle (Ottawa), Micheline Héroux (St-Maurice), Jean-Pierre Morency (Ste-Foy), Benoît Samson (Ottawa).

6. — *Certifiés en dermatologie :* les docteurs Marc André Cloutier (St-Nicolas), Marie-Alix Francoeur (Outremont), Pierre Joseph Gaudreau (Candiac).

7. — *Certifiés en neurologie :* les docteurs Marc André Bergeron (Charny), Louise Charron (Montréal), Samir Claude Jarjoura (Sherbrooke), Albert Larbrisseau (Montréal).

8. — *Certifiés en médecine nucléaire :* les docteurs Raymonde Chartrand (Montréal), Slevin Danais (Laval), Georges Dupras (Ste-Julie), Louis-Camille Gaudet (Riverview), François Lamoureux (Dollard-des-Ormeaux), Jean Léveillé (Montréal), César Pison (St-Lambert).

9. — *Certifiés en pédiatrie :* les docteurs Marc-André Beaudry (Nashville), Éliane Claire Élisée Désir (Montréal), Guy Falardeau (Amos), Jean-Bernard Girodias (Pierrefonds), Mireille Lajoie (Baltimore), Georges B. Rivard (Cap-Rouge), Michel Robitaille (Sorel), Fernand Simard (Chicoutimi), Jean-Jacques Turcotte (St-Hyacinthe).

10. — *Certifiés en psychiatrie :* les docteurs Pierre André Beauséjour (Ottawa), Armand Guy Boisjoli (Winnipeg), Pierre Clément (Orléans), Louis Côté (Montréal), Gérald Coupal (St-Bruno), Farideh de Bosset (Toronto), Claudette Durant (Edmundston), Gilbert Fournier (Verdun), Michel Fréchette (Québec), Martine Lalinec-Michaud (Montréal), Suzanne Lépine (Montréal), Jean Gérard Monette (Burlington), Jacques Montplaisir (Montréal), Robert Perreault (Outremont), Michel Paul Seriaye (New York).

11. — *Certifiés en radiologie diagnostique :* les docteurs Daniel Beauchamp (Montréal), Gilbert Deslauriers (Montréal), Lorraine Durocher (Montréal), Laure Fernande Mazzara (Montréal), François René Morin (Montréal), Jean-Yves Ouellet (Joliette), Daniel Rousseau (Longueuil), Raymond Joseph Sebouan (Ste-Thérèse), Réal Thuot (Longueuil), James Trottier (Noranda), Marielle Vadeboncoeur (St-Jean-Baptiste), Jean-Paul Wagner (Ste-Foy).

12. — *Certifiés en anatomie pathologique :* les docteurs Suzanne Nobert Gagné (Brossard), René Pierre Michel (Montréal).

13. — *Certifiés en microbiologie médicale :* les docteurs François Lamothe (Chicago), Jean-Gilles Murray (Ancienne-Lorette).

14. — *Certifiés en chirurgie générale :* les docteurs Denis Breton (St-Georges de Beauce), Michel Blackburn (Orsainville), Claude Dufour (Bagotville), Samir H. Kai (Montréal), Sandra Legault Poisson (Montréal), Jean-Michel Lévi (Montréal), Pierre Montpetit (Drummondville), Jean Robert (Dijon), Salam Yazbeck (Montréal).

15. — *Certifiés en chirurgie générale infantile :* les docteurs Hervé Blanchard (Montréal), Raymond Cloutier (Sillery), Roger Bruno Dandurand (Montréal), Jacques Charles Ducharme (Montréal), Pierre Soucy (Ottawa), Frank Myron Guttman (Montréal).

16. — *Certifiés en chirurgie cardio-vasculaire :* les docteurs Jean Robert Allard (San Francisco), Gilles Raymond (Sherbrooke).

17. — *Certifiés en obstétrique et gynécologie :* les docteurs Jacques Bergeron (Québec), Serge Bolduc (Hull), Simon Carrier (Ste-Foy), René Chemaly (Hull), Gilbert Cyr (Edmundston), Adrien Dandavino (Los Angeles), Robert Jacques Gauthier (Santa Monica), Hugues Guay (Cap-Rouge), Robert Marier (Montréal-Nord), Mariette Morin Gonthier (Outremont).

18. — *Certifiés en ophtalmologie :* les docteurs Jacqueline Carignan (Ste-Foy), André Desgroseillers (Verdun), Jean-Guy Fortin (Rouyn), Robert Paul Gervais (Sturgeon Falls), Normand Isabelle (Joliette).

19. — *Certifiés en chirurgie orthopédique :* les docteurs Jacques Archambault (Granby), Pierre Beaumont (Philadelphie), Paul Robert Décarie (Candiac), André Raymond Lefebvre (Clifton Springs), Paul Onésime Nadeau (Québec), Jean Potvin (Ste-Foy), Louis-Serge Rheault (St-Georges-Ouest), Charles Rivard (Montréal), Bernard Séguin (Jonquière), Gilles Roger Tremblay (Île des Sœurs).

20 — *Certifiés en oto-laryngologie :* les docteurs Roger Ernest Lebel (Pointe-Claire), Denis Pouliot (St-Laurent de l'Île d'Orléans), Georges St-Jean (Montréal), Pierre Ste-Marie (Sherbrooke).

21. — *Certifiés en chirurgie plastique :* les docteurs Jacques Bouchard (Montréal), Jean-Noël Casaubon (Trois-Rivières).

22. — *Certifiés en urologie :* les docteurs M.J. Allard (St-Albert), Elie Philippe Khoury (Montréal), R.W. Paquin (Winnipeg).

LE PRIX MARCEL PICHÉ DÉCERNÉ AU DOCTEUR NOWACZYNSKI

Récemment avait lieu à l'Institut de recherches cliniques de Montréal, la remise du premier prix Marcel Piché au docteur Wojciech Nowaczynski, directeur du laboratoire de recherches sur les hormones stéroïdes, un des premiers artisans de l'Institut qui a travaillé sans relâche auprès du docteur Jacques Genest depuis le tout début.

(Communiqué)

LE DOCTEUR PIERRE BIRON ÉLU AU CONSEIL CONSULTATIF DE PUBLICITÉ PHARMACEUTIQUE

Le docteur Pierre Biron vient d'être nommé pharmacologue conseil au Conseil consultatif de Publicité pharmaceutique. Cet organisme sans profit est non gouvernemental et représente plusieurs organismes canadiens, dont l'A.M.L.F.C. Son objectif est d'assurer l'excellence et l'acceptabilité de la publicité pharmaceutique dirigée aux médecins et autres professionnels de la santé. Il est dirigé par le commissaire A.V. Raison et son siège social est situé à Pickering, Ontario.

(Communiqué)

NOMINATION DU NOUVEAU DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE McGILL : LE DOCTEUR SAMUEL O. FREEDMAN

Le Conseil des gouverneurs a approuvé la nomination du docteur Samuel O. Freedman, M.S.R.C., au poste de doyen de la faculté de médecine en remplacement du docteur R.F.P. Cronin dont le mandat de cinq ans expire fin mai 1977. Le docteur Cronin projette de retourner à l'enseignement et à la recherche à l'Hôpital Général de Montréal.

Le docteur Freedman, professeur en médecine à McGill, est aussi directeur de la division d'immunologie clinique et d'allergie au département de médecine de l'Hôpital Général de Montréal. Depuis son inscription à McGill au programme de B.Sc. (spécialisé) en 1945, il s'est rarement éloigné de l'Université ou de l'Hôpital Général de Montréal après avoir obtenu le grade de M.D.C.M. en 1953. Ayant à son actif la formation de médecin (titulaire du diplôme de McGill en médecine interne, obtenu en 1958, avec les félicitations du jury), le docteur Freedman est considéré comme l'un des pionniers en immunologie clinique, discipline relativement récente. Alors qu'il était médecin à l'H.G.M., son intérêt croissant à l'égard de l'allergie clinique l'a conduit à créer un programme de recherches et de travaux cliniques pour l'application des principes d'immunologie au traitement des malades hospitalisés. Aujourd'hui, l'Hôpital Général de Montréal dispose de l'un des plus grands centres d'immunologie en Amérique du Nord.

(Communiqué)

CONFÉRENCE DU DOCTEUR MARCEL MARTIN

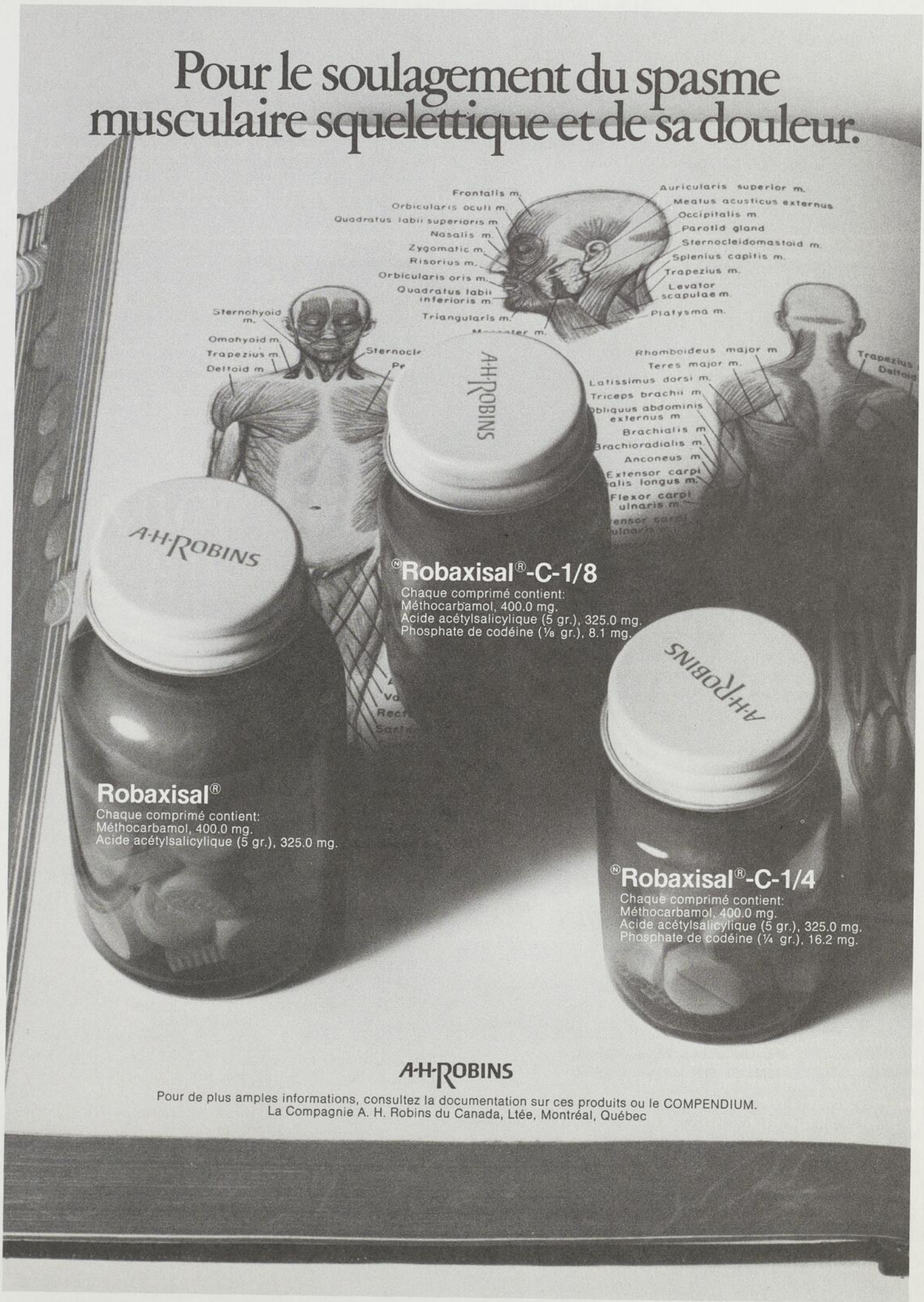
Le docteur Marcel Martin, chirurgien et oncologue de l'Hôtel-Dieu de Québec, a donné le 29 septembre 1976 une conférence à l'hôpital de Chicoutimi sur l'immunologie et le cancer, sujet qu'il a traité dans un volume écrit en collaboration avec le docteur Louis Dionne.

LE PROFESSEUR ÉTIENNE BAULIEU NOMMÉ PROFESSEUR-VISITEUR DE LA FONDATION McLAUGHLIN-GALLIE

À titre de professeur invité, le professeur de biochimie à la Faculté de médecine de l'Université de Paris, le docteur Étienne Baulieu a pris part durant le congrès annuel du Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada au symposium tenu sur les tumeurs répondant aux hormones.

Il visitera ensuite les universités de Montréal, McGill, Toronto et Dalhousie.

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



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

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

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

A·H·ROBINS

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

PROPOS DU DOCTEUR EDOUARD KURSTAK, PROFESSEUR À L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL, SUR LA CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR L'IMPACT DES MALADIES À VIRUS SUR LE DÉVELOPPEMENT DES PAYS AFRICAINS

La diffusion de cette conférence étant limitée, nous reproduisons quelques paragraphes du *Forum de l'Université de Montréal* (voir Forum, XI, nº 16, 24 janvier 1977), page 6:

Le développement des pays africains passe obligatoirement par la lutte aux maladies à virus. C'est la conclusion que tire le docteur Edouard Kurstak de la première Conférence internationale sur l'impact des maladies à virus sur le développement des pays africains qui se tenait à Abidjan en Côte-d'Ivoire du 13 au 18 décembre 1976. Trente-deux pays d'Afrique, d'Europe et d'Amérique participaient à cette conférence où l'Université de Montréal a joué un rôle de premier plan.

Le docteur Kurstak, professeur titulaire au département de microbiologie et d'immunologie de la Faculté de médecine et directeur du groupe de recherche en virologie comparée de l'Université de Montréal, présidait cette conférence dont il a eu l'idée à la suite d'épidémies mortelles survenues au cours des dix dernières années au Soudan, au Zaïre, au Nigéria, au Libéria et au Sierra Leone. Les virus responsables de ces hécatombes présentent d'ailleurs un véritable danger non seulement pour l'Afrique, mais aussi pour le monde entier.

« Ces maladies mortelles provenant d'Afrique en huit heures d'avion peuvent être nos maladies » fait remarquer le docteur Kurstak. En effet, comme il le mentionnait au cours d'une communication présentée à Abidjan, la maladie provoquée par le virus Marburg avait disséminé il y a quelques années, en Allemagne et en Yougoslavie, des équipes de laboratoire qui manipulaient des reins de singe (Cercopithecus eathiops) importés d'Afrique. Même le personnel médical appelé aux soins de ces malades avait été mortellement atteint.

(Françoise Lachance, Forum)

CONFÉRENCE DU DOCTEUR LUC CHICOINE

Le docteur Chicoine, chef du département de pédiatrie de l'hôpital Sainte-Justine, a donné le 26 octobre 1976 une conférence à l'hôpital de Chicoutimi sur les agents anti-infectieux.

ÉLECTIONS DU COMITÉ EXÉCUTIF DE L'HÔPITAL LE GARDEUR, TENUES EN JANVIER 1977

Le nouvel exécutif du Conseil des médecins et dentistes de l'hôpital Le Gardeur pour l'année 1977, est composé ainsi:

Président: docteur Maurice Chevrette; vice-président: docteur Jean-Pierre Lacroix; secrétaire-trésorier: docteur Marcel Fauconnier; conseillers: docteur André Lamarche, docteur Raymond Dupont.

(Communiqué)

PRIX DÉCERNÉ À UN CHERCHEUR DE L'INSTITUT DE RECHERCHES CLINIQUES DE MONTRÉAL

Le docteur Jose Manuel Rojo-Ortega, directeur du laboratoire d'histopathologie et hypertension expérimentale de l'Institut de recherches cliniques de Montréal depuis 1967, vient d'obtenir le prix d'endocrinologie Marañon décerné par l'Académie médico-chirurgicale espagnole pour l'année 1975-76, pour son travail sur « le complexe juxtaglomérulaire comme organe endocrinien du rein. Relations structuro-fonctionnelles ».

Ce prix, qui lui a été remis à Madrid, Espagne, en décembre dernier, lors de la cérémonie d'ouverture annuelle du cours de médecine et chirurgie à l'Académie médico-chirurgicale espagnole, a été créé à la mémoire du célèbre docteur et professeur espagnol Gregorio Marañon, historien connu internationalement, tant pour ses travaux médico-scientifiques que littéraires, et est habituellement décerné chaque année à un espagnol résidant en Espagne, et très exceptionnellement à l'étranger, lorsqu'il s'agit de travaux d'une très grande excellence. C'est le président de l'Académie médico-chirurgicale espagnole, le professeur Julio Muñiz qui a remis le prix au docteur Jose Manuel Rojo-Ortega.

(Communiqué)

JOURNÉE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE

Samedi 19 février 1977 eut lieu, à l'hôpital Notre-Dame, la Journée de médecine nucléaire organisée par le docteur Jacques Lamoureux. Le titre soulignait qu'il s'agissait des applications cliniques de la médecine nucléaire. Les participants étaient les docteurs Jacques Lamoureux, César Pison, Raymonde Chartrand, Georges Dupras, André Levasseur, Jean Léveillé, Bertrand Vallières et Slevin Danais.

COURS DE PERFECTIONNEMENT EN NEURO-RADIOLOGIE

Des cours de perfectionnement en neurologie seront donnés les 10 et 11 mars 1977, au Collège d'enseignement postuniversitaire de radiologie à Strasbourg (Le Bischenberg). L'un des cours portera sur le canal lombaire étroit et l'autre sur les acquisitions récentes en tomodensitométrie avec calculateur. Le secrétaire est le professeur A. Wackenheim, 1, place de l'Hôpital, Strasbourg.

CONFÉRENCES À L'I.R.C.M.

Les conférenciers de l'Institut de recherches cliniques de Montréal furent, en janvier 1977: le 17, le docteur Karl Engelman de l'Université de Pensylvania (Pheochromocytoma and related disorders), le 21, le docteur André Bensadoun de Cornell University (Studies on lipoprotein lipose), le 24, le docteur Garland B. Marshall de Washington University de St. Louis, Missouri (Decoding the molecular message of angiotensin II), et le 31, le docteur Aaron Smith de l'University of Michigan (1—Principles and practice in clinical neuropsychological testing; 2—Organization, disorganization and reorganization of brain functions in children and adults with hemispherectomy).

"Le silence éternel de ces espaces infinis..." Pascal

Preuve spectaculaire que l'AMOXIL* est plus que seulement une autre ampicilline

LE MICROCOSME DES MICROBES

Par film en accéléré, technique photographique mise au point pour la circonstance, nous avons acquis des renseignements visuels de valeur sur la vitesse et l'efficacité de l'action des antibiotiques d'usage courant en clinique.

L'illustration ci-contre représente une séquence de ce film remarquable.

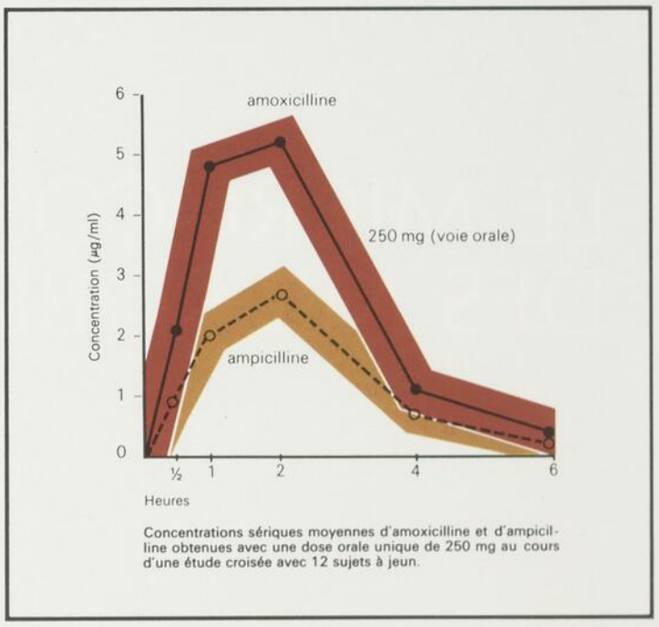
FILM DISPONIBLE SUR DEMANDE

AMOXIL* (AMOXICILLINE)

La pénicilline à large spectre de la nouvelle génération associe un début d'action rapide et des niveaux sanguins élevés (deux fois plus élevés que ceux atteints avec l'ampicilline) pour une efficacité thérapeutique remarquable; la toxicité associée à l'importance des prises est particulièrement rare.

- Effet bactéricide rapide.
- Niveaux sanguins constamment élevés même en présence de troubles de l'absorption et sans tenir compte de l'heure des repas.
- Absorption presque complète pour une efficacité maximale et rares effets secondaires gastro-intestinaux.
- Concentration urinaire élevée.
- Prix acceptable.
- Commodité des trois doses par jour—régularité des prises assurée.

Absorption orale remarquable



Concentrations sériques moyennes d'amoxicilline et d'ampicilline obtenues avec une dose orale unique de 250 mg au cours d'une étude croisée avec 12 sujets à jeun.

Activité bactéricide à large spectre

Micro-organismes:	Staphylococcus aureus (pénicillino-résistant)	Streptococcus bêta-hémolytiques	Streptococcus faecalis	Streptococcus viridans	Diplococcus pneumoniae	Clostridium	Bacillus anthracis	Corynebacterium diphtheriae	Neisseria gonorrhoeae	Neisseria meningitidis	Haemophilus influenzae	Bordetella pertussis	E. Coli	Salmonella (autres)	Salmonella paratyphi	Salmonella typhi	Shigella	Proteus mirabilis	Brucella
AMOXIL	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pénicilline G	■	■		■	■	■	■	■	■	■				■	■	■	■		
Céphalexine	■	■			■	■	■	■	■	■				■	■	■	■	■	
Ampicilline	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Erythromycine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			■	■	■	■	■	■
Tétracycline	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Sulfamide	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Gram positifs								Gram négatifs										

Film disponible sur demande

La photomicrographie remarquable de la page précédente est extraite d'un film de 20 minutes intitulé "Les antibiotiques vus au microscope". Organisez une présentation du film par l'intermédiaire de votre représentant Ayerst ou écrivez à l'adresse suivante:

Filmathèque
Laboratoires Ayerst
1025, boul. Laurentien
Saint Laurent, Québec.

MEMBRE ACIM

*déposé

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst, McKenna & Harrison Limitée Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec BEECHAM, INC.

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

Amoxil*
(amoxicilline)

La pénicilline à large spectre de la nouvelle génération

INDICATIONS ET POSOLOGIE
Infections des oreilles, du nez et de la gorge à streptocoques, pneumocoques et staphylocoques pénicillino-sensibles; infections des voies respiratoires supérieures à H. influenzae; infections des voies génito-urinaires à colibacilles, à P. mirabilis ou à S. faecalis; infections de la peau et des tissus mous à streptocoques, à staphylocoques pénicillino-sensibles et à colibacilles.

POSOLOGIE:
ADULTES 250 mg aux 8 heures

ENFANTS 25 mg/kg/jour fractionnés en prises égales aux huit heures

Dans les infections graves ou lorsque la nature des microbes déterminée par l'antibiogramme rend souhaitable des niveaux sanguins plus élevés, il peut être nécessaire de majorer les doses à 500 mg aux 8 heures pour les adultes et à 50 mg/kg/jour en prises fractionnées administrées aux 8 heures pour les enfants. Chez ceux-ci, la posologie en fonction du poids ne doit pas dépasser celle des adultes.

Dans les infections des voies respiratoires inférieures à streptocoques, à pneumocoques, à staphylocoques pénicillino-sensibles et à H. influenzae:

POSOLOGIE:
ADULTES 500 mg aux 8 heures

ENFANTS 50 mg/kg/jour fractionnés en prises égales aux huit heures

La posologie en fonction du poids ne doit pas dépasser celle des adultes.

Urétrite à N. gonorrhoeae: une dose unique orale de 3 g

CONTRE-INDICATIONS
Antécédents d'allergie aux pénicillines et aux céphalosporines. Monographie du produit délivrée sur demande.

PRÉSENTATION
AMOXIL-250, gélules—la gélule contient 250 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate)

AMOXIL-500, gélules—la gélule contient 500 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate)

AMOXIL-125, suspension—125 mg d'amoxicilline aux 5 ml, en flacons de 75 ml et 100 ml

AMOXIL-250, suspension—250 mg d'amoxicilline aux 5 ml, en flacons de 75 ml et 100 ml

AMOXIL, gouttes pédiatriques—en flacons de 15 ml (50 mg/ml)—compte-gouttes fourni

Il n'y a pas de substitut pour la qualité Ayerst

LABORATOIRES AYERST
division de Ayerst, McKenna & Harrison Limitée
Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec BEECHAM, INC.

*déposé

Le docteur James A. Rillema a donné le 7 février 1977 une conférence à l'Institut de recherches cliniques de Montréal. Professeur de physiologie à Wayne State University, il a parlé de: "The participation of the cyclic nucleotides and prostaglandins in the regulation of metabolism in the mammary gland".

Le professeur Étienne Baulieu de Paris, a présenté le mercredi 16 février 1977, un travail intitulé: « Régulation de l'expression génétique par les stéroïdes ».

Le professeur Gilbert S. Gordan de la Californie, a traité le mardi 22 février 1977 de: "Modern Management of Osteoporosis".

Le docteur Earl Shrago, professeur de médecine et nutrition à l'University of Wisconsin a, le lundi 21 février 1977, décrit le sujet suivant: "Regulation of Cell Metabolism by Mitochondrial Transport Systems".

(Communiqué)

PRIX PERRON-DESROSIERS

Le 2 février 1977 à 15 h. 30, à la salle Pasteur de l'Institut Armand-Frappier, le directeur de l'Institut Armand-Frappier, le docteur Aurèle Beaulnes, a présenté à M. Pierre Payment le prix Perron-Desrosiers pour ses travaux sur la morphogenèse du virus de la rubéole et sur les structures physique et chimique de ce virus.

(Communiqué)

LE DOCTEUR PIERRE BIRON, RAPPORTEUR AU COUNCIL OF EPIDEMIOLOGY

Une présentation intitulée "Blood pressure determinant in the newborn" a été faite à San Diego le 7 mars 1977 par le docteur Pierre Biron, devant le Council of Epidemiology de l'American Heart Association. Le travail a été effectué en collaboration avec le docteur Jean Guy Mongeau de l'hôpital Sainte-Justine et Mlle Marie Blanchard, du département de génie biomédical de l'hôpital du Sacré-Cœur. Les données démontrent que le poids corporel d'un nouveau-né est le plus important déterminant de sa tension artérielle et que cette tension est statistiquement reliée à celle de la mère.

(Communiqué)

CONGRÈS À QUÉBEC D'ANESTHÉSISTES-RÉANIMATEURS EN AVRIL 1977

Le congrès mondial des anesthésistes-réanimateurs de langue française sera tenu à Québec, à l'hôtel Loews Le Concorde, 1225, place Montcalm, Québec, les 28, 29 et 30 avril 1977 Pour renseignements, s'adresser au docteur Bernard Paradis, Québec.

VIENT DE PARAÎTRE : JOURNAL DES MALADIES VASCULAIRES

L'organe du Collège français de pathologie vasculaire: *Journal des maladies vasculaires*, publication périodique trimestrielle, vient de publier le premier numéro de son premier tome en 1976.

Son rédacteur en chef est le docteur Claude Olivier; le président de son comité de direction est le docteur André

Jouve et les membres sont le doyen Bricaud, le doyen Fontaine, les docteurs J. Cottet, Charles Dubost, Cl. Huriez, J.F. Merlen, J. Natali, J.D. Picard et R. Tournay.

L'éditeur de la nouvelle revue est Masson de Paris, New York, Barcelone et Milan.

JOURNÉE SCIENTIFIQUE SUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES

Une Journée scientifique aura lieu le 11 mars 1977 à l'hôtel Québec Hilton de Québec à laquelle participeront des invités spéciaux: les docteurs Edward Genton, Jack Hirsch et Alexander G.G. Turpie de l'Université MacMaster de Hamilton, ainsi que François Jobin et Denis Simard de l'Université Laval.

Les organisateurs de la journée sont les docteurs François Jobin, Pierre F. LeBlond et Denis Simard.

SÉANCE SCIENTIFIQUE SUR « LE GOITRE »

Une séance scientifique a eu lieu le 13 janvier 1977, à l'Hôtel-Dieu de Montréal, dans le cadre des réunions conjointes médico-chirurgicales organisées par les départements de médecine et de chirurgie.

Les participants étaient les docteurs Maurice Verdy, Jacques Cantin et Jean Dussault, du C.H.U. de Laval.

À PARAÎTRE EN 1977 : LA REVUE DE RECHERCHE SUR LES SERVICES DE SANTÉ

On nous informe que le numéro 1 de la nouvelle revue intitulée: *La Revue de Recherche sur les services de santé* paraîtra à l'été de 1977. Seulement deux numéros seront publiés en 1977. La revue paraîtra quatre fois par année à partir de 1978.

Le comité de rédaction aura ses bureaux au département de la santé de l'Université de Montréal.

LES NOUVEAUTÉS EN GYNÉCOLOGIE

Une série de cours en gynécologie a eu lieu les 4 et 5 février 1977 à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, sous la direction scientifique des docteurs Robert Pichet et Julien Lord.

Les cours furent donnés par les docteurs Jacques Van Campenhout, Robert Pichet, Bertrand Michon, Madeleine Blanchet, Pierre Audet-Lapointe, Guy Faucher, Gilles Bleau, Alcide Chapdelaine, Claude Lise Richer, Jacques Desrosiers, Lise Fortier, Mlle Lucienne Lasalle, M. Roland Poirier, Mlle Lucie Galardo et les docteurs Pierre Fugère, Yves Lefebvre et Julien Lord. Les sujets traités ont été le dépistage du cancer général, l'infertilité et la contraception.

SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR L'ALCOOL ET LES MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF

Ce symposium aura lieu à Québec, au Château Frontenac, les 6 et 7 mai 1977, sous l'égide de l'Association canadienne de gastro-entérologie et de l'Enseignement médical continu de l'Université Laval.

Le comité organisateur est composé des docteurs M. Lacerte, président, B. Rousseau, secrétaire, et J.P. Parent, J.T. Michaud, P.A. Marquis, R. Gourdeau, conseillers.

Le programme provisoire comprend les participants suivants: les docteurs Yves Morin, doyen, Faculté de médecine, Université Laval, Québec; A. Roy, P.A. Marquis, P. Lupien, R. Carrier, J.C. Forest, I.T. Beck, F. Thibert, H. Sarles, A. Archambault, B. Rousseau, J.G. Martel, G. Blouin, J.P. Parent, C. Rozé, L. Levasseur, H. Colcher, C. Rouleau, C. Jean, C.S. Lieber, J.G. Joly, Y. Warren et Jacques Brunet.

JOURNÉE SUR L'OBÉSITÉ, LE 19 MARS 1977, AU CHÂTEAU BONNE-ENTENTE

Les participants étaient: invité: Verdy, Maurice, chef du département d'endocrinologie, Hôtel-Dieu de Montréal; Bélanger, Claude-G., endocrinologue, C.H.U.L.; Bury, Jacques, psychiatre, C.H.U.L.; Duclos, Pierre, endocrinologue, C.H.U.L.; Langelier, Pierre, endocrinologue, laboratoires de neuro-biologie, hôpital de l'Enfant-Jésus; Lelièvre, Michel, pédiatre et endocrinologue, C.H.U.L.; Nadeau, André, chef du service d'endocrinologie, C.H.U.L.; Saab, Michel, chirurgien, C.H.U.L.; Saucier, Guy, endocrinologue, C.H.U.L.; Tardif, Michèle, diététiste, C.H.U.L.

SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LA TRICHOMONASE GÉNITO-URINAIRE

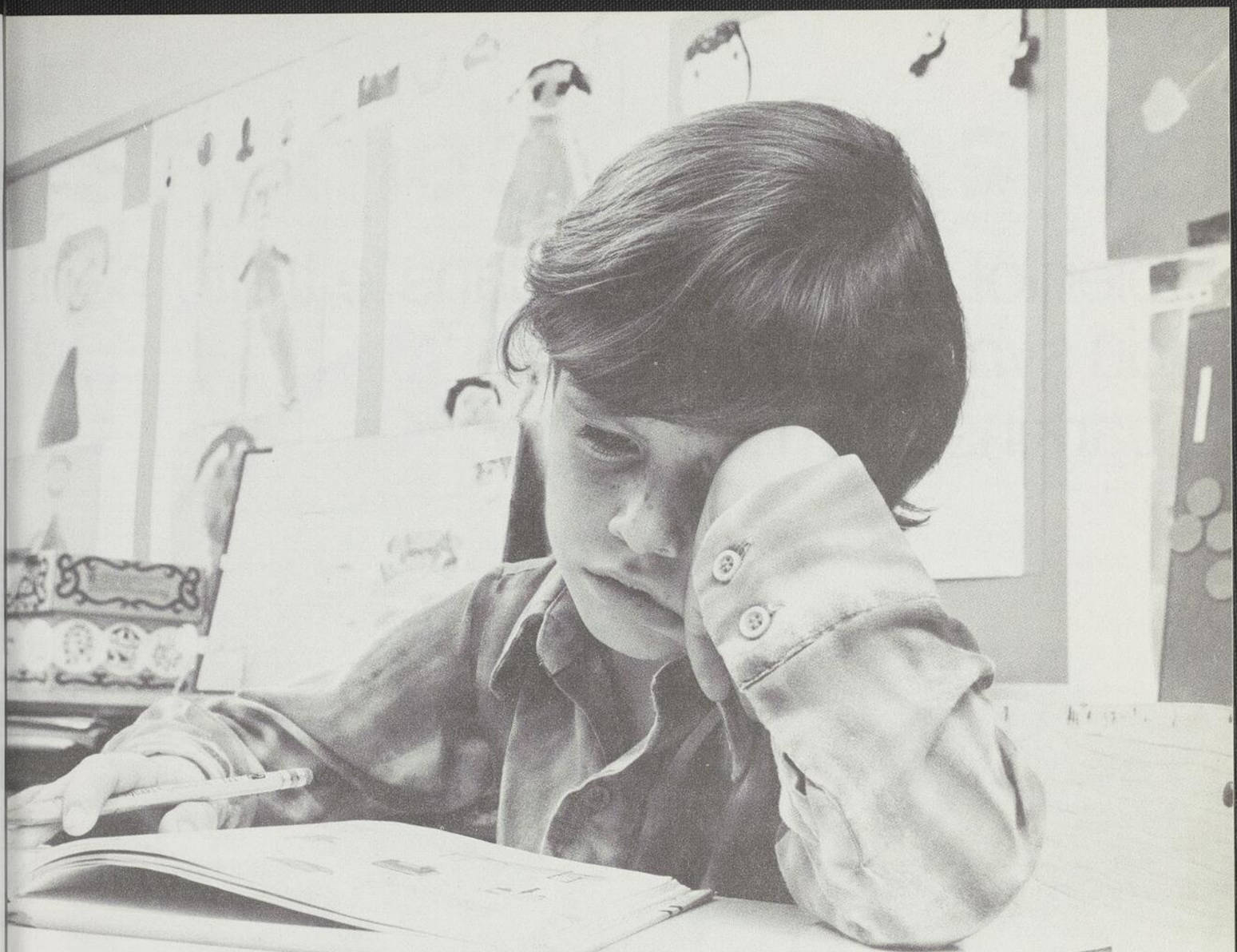
Un symposium international sur la trichomonase génito-urinaire aura lieu à Paris les 8 et 9 juillet 1977. Les principaux sujets traités seront:

1. Morphologie, pathologie et biologie comparées, microscopie électronique; 2. diagnostic colposcopique, diagnostic de laboratoire; 3. trichomonase et dysplasie, discussion; 4. la trichomonase génito-urinaire chez l'homme; 5. immunologie, anticorps sériques ou dans les sécrétions, tests cutanés d'hypersensibilité; 6. épidémiologie et prévention; 7. associations morbides et prophylaxie; 8. traitement.

Le comité d'organisation de ce symposium est le suivant:

Président: professeur Netter, Paris; secrétaire général: docteur A. Fari, Paris; membres: professeur A. de Brux, Paris, docteur R.D. Catterall, Londres, docteur D. Panaitescu, Bucarest, docteur A. Perdrup, Copenhague, docteur A. Siboulet, Paris.

Pour tous renseignements, inscription et demande de communications, s'adresser à: docteur A. Fari, S.I.T.G.U., 5, boul. de Strasbourg, 75010 Paris (France).



Son nez enchifrené a besoin d'aide mais les antihistaminiques le rendent somnolent.

SUDAFED ne renferme pas d'antihistaminiques, mais dégage le nez et la tête enchifrenés sans rendre les jeunes enfants somnolents.

SUDAFED décongestionne les voies nasales, les trompes d'Eustache et les sinus paranasaux.

Précautions: Utiliser avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension.

Effets secondaires: Peut causer une légère excitation.

Présentation: SIROP: chaque 5 ml renferme 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine N.F.
Disponible en flacons de 100 ml et de 1 litre.

COMPRIMÉS: chaque comprimé renferme 60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine N.F.
Disponible en boîtes de 18 comprimés et en flacons de 100 et de 500 comprimés.
Code: WELLCOME S7A.

SUDAFED* sirop/comprimés
(chlorhydrate de pseudoéphédrine)

Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.

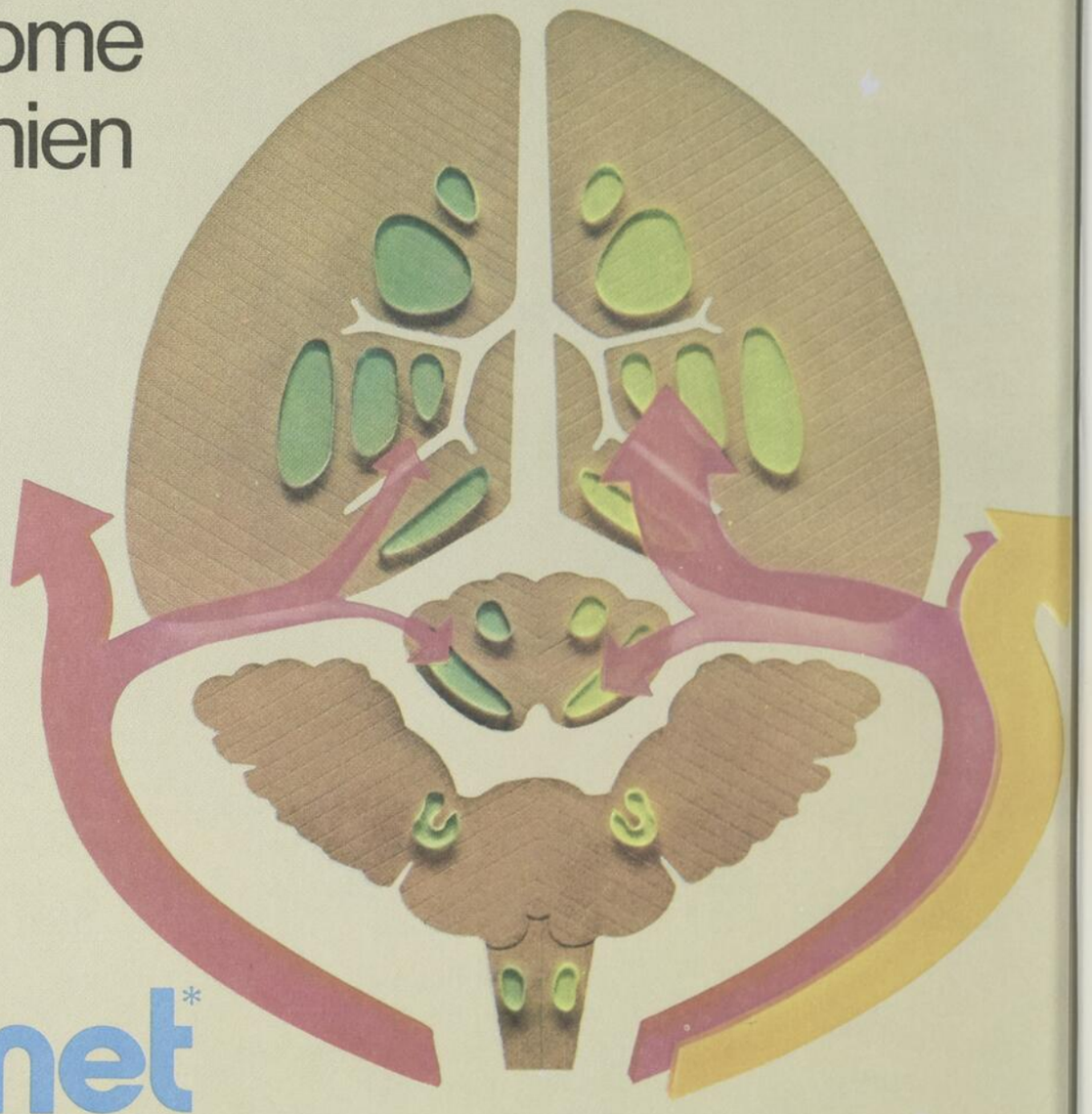
*Nom déposé
W-5025

Burroughs Wellcome Ltd.
LaSalle, Qué.

sinemet*

(association de lévodopa et de carbidopa)

bientôt un "classique" dans le traitement du syndrome parkinsonien



sinemet*

en augmentant efficacement les concentrations de dopamine dans le cerveau,

- ☐ permet la maîtrise des symptômes les plus importants, notamment la rigidité et la lenteur des mouvements,
- ☐ permet au malade de mener une vie plus normale.

Les effets secondaires courants qui peuvent se présenter pendant l'administration de SINEMET,* soit les mouvements involontaires anormaux et, de façon moins fréquente, les changements d'humeur, peuvent habituellement être atténués par une réduction de la posologie.

*Marque déposée

sinemet*

(association de lévodopa et de carbidopa)

INDICATIONS: Traitement du syndrome parkinsonien à l'exception du parkinsonisme d'origine médicamenteuse.

CONTRE-INDICATIONS: Quand l'administration d'une amine sympathomimétique est contre-indiquée. Avec les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase: il faut interrompre l'administration de ces derniers deux semaines avant d'entreprendre un traitement au moyen de SINEMET*; en présence de maladies non compensées de nature cardio-vasculaire, endocrinienne, hématologique, hépatique, pulmonaire ou rénale, de glaucome à angle fermé et chez ceux qui présentent des lésions cutanées douteuses non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome.

MISE EN GARDE: Quand SINEMET* est administré à des malades qui recevaient déjà de la lévodopa seule, cette dernière doit être interrompue au moins 12 heures avant l'administration de SINEMET* et être administrée selon une posologie qui correspond à 20 p.c. environ de la posologie antérieure de lévodopa.
SINEMET* n'est pas recommandé pour le traitement des réactions extra-pyramidales d'origine médicamenteuse; il est contre-indiqué pour le traitement des tremblements intentionnels et de la chorée de Huntington.
Pendant un traitement combiné, les mouvements involontaires anormaux dus aux effets de la lévodopa sur le système nerveux central peuvent se présenter plus tôt et à des doses plus faibles et le phénomène du commutateur peut se produire plus tôt. Observer attentivement tous les malades afin de déceler chez eux tout changement de l'état psychique, tout signe de dépression avec tendance au suicide et tout autre changement important de comportement.
Surveiller la fonction cardiaque à l'aide d'un moniteur pendant la période initiale de réglage de la posologie chez les patients qui présentent des arythmies.
L'innocuité de SINEMET* *pour les jeunes de moins de 18 ans* n'est pas encore établie.
Grossesse et lactation: L'administration de SINEMET* chez les femmes en âge d'enfanter exige que l'on soupèse les avantages du produit en regard des risques dans l'éventualité d'une grossesse. Son effet sur la grossesse et la lactation est inconnu.

PRÉCAUTIONS: *Précautions générales:* On recommande de procéder à des évaluations périodiques de la fonction hépatique, hématopoïétique, cardio-vasculaire et rénale pendant un traitement prolongé. User de prudence chez les patients qui ont déjà souffert de convulsions. *Activité physique:* Les malades dont l'état de santé s'améliore pendant un traitement avec SINEMET* devraient augmenter leur activité physique avec prudence et de façon graduelle en tenant compte des autres problèmes d'ordre médical. *Glaucome:* En présence de glaucome à angle ouvert, administrer SINEMET* avec beaucoup de précautions et à condition que la pression intraoculaire soit bien stabilisée et qu'une surveillance médicale soit exercée pendant le traitement. *Pendant un traitement antihypertensif:* Comme de l'hypotension orthostatique symptomatique a été rapportée à l'occasion, les malades recevant des antihypertenseurs en même temps que SINEMET* doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin que l'on puisse relever tout changement du rythme cardiaque ou de la tension artérielle. Il peut être nécessaire de modifier la posologie des antihypertenseurs au cours du traitement avec SINEMET.* *Avec des médicaments psychoactifs:* Si l'administration simultanée de produits psychoactifs est jugée nécessaire, administrer ces derniers avec beaucoup de prudence et surveiller attentivement les malades afin de déceler chez eux toute réaction défavorable inhabituelle. *Avec une anesthésie:* Interrompre SINEMET* la nuit précédant l'intervention chirurgicale et reprendre le traitement dès que le malade peut recevoir ses médicaments par voie buccale.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES: Les plus courantes: *Mouvements involontaires anormaux:* ils sont habituellement amoindris par une réduction de la posologie: mouvements choréiformes, mouvements dystoniques et autres mouvements involontaires anormaux. Les petites contractions musculaires et le blépharospasme sont les signes précoces d'une posologie excessive. **Réactions graves:** Oscillations de la capacité fonctionnelle: variations diurnes, oscillations indépendantes sous forme d'akinésie et de dyskinésie stéréotypée, crises akinétiques soudaines reliées à la dyskinésie, akinésie paradoxale (blocage akinétique hypotonique) et phénomène du commutateur. Troubles psychiatriques: idéation paranoïde, épisodes de psychose, dépression avec ou sans tendance au suicide et démence.
Des convulsions se sont présentées rarement (la relation de cause à effet n'est pas établie). Arythmies cardiaques et palpitations, épisodes d'hypotension orthostatique, anorexie, nausées, vomissements et étourdissements. **Autres réactions défavorables qui peuvent se présenter:** *Troubles psychiatriques:* augmentation de la libido et grave comportement antisocial, euphorie, léthargie, sédation, stimulation, fatigue, malaise, confusion, insomnie, cauchemars, hallucinations et délire, agitation et anxiété. *Troubles neurologiques:* Ataxie, sensation de malaise, instabilité posturale, céphalée, tremblements accrus des mains, épisodes d'akinésie, "akinésie paradoxale", augmentation de la fréquence et de la durée des oscillations de la capacité fonctionnelle, torticolis, trismus, raideur de la bouche, des lèvres ou de la langue, crise oculogyre, faiblesse, engourdissement, bruxisme, priapisme. *Troubles gastro-intestinaux:* constipation, diarrhée, gêne et douleur épigastriques et abdominales, flatulence, éructation, hoquet, ptyalisme, difficulté à avaler, goût amer, sécheresse de la bouche, ulcère duodénal, saignement gastro-intestinal, glossodynie. *Troubles cardio-vasculaires:* arythmies, hypotension, changements non spécifiques de l'électrocardiogramme, bouffées de chaleur, phlébite. *Troubles hématologiques:* anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose. *Troubles dermatologiques:* sudation, oedème, perte des cheveux, pâleur, éruption, odeur désagréable, sueurs foncées. *Troubles de l'appareil locomoteur:* lombalgie, spasme musculaire et clonisme, douleur musculo-squelettique. *Troubles respiratoires:* sensation d'oppression dans la poitrine, toux, enrouement, rythme respiratoire bizarre, écoulement post-nasal. *Troubles génito-urinaires:* fréquence urinaire, rétention, incontinence, hématurie, urine foncée, nocturie. On a rapporté un cas de néphrite interstitielle. *Troubles des sens:* vision brouillée, diplopie, pupilles dilatées, déclenchement du syndrome de Horner latent. *Troubles divers:* bouffées de chaleur, perte ou gain de poids.
Pendant l'administration de lévodopa seule, on a rapporté certaines anomalies dans les épreuves de laboratoire; ces anomalies peuvent aussi survenir pendant l'administration de SINEMET*: élévation du taux d'urée sanguine, des SGOT, SGPT, de la LDH, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline ou de l'iodémie protéique; réduction occasionnelle des leucocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; élévation de l'acide urique relevée au moyen de la colorimétrie. On a rapporté la positivité de l'épreuve de Coombs pendant l'administration de SINEMET* et de la lévodopa seule. L'anémie hémolytique s'est cependant très rarement manifestée.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE:
Afin de réduire la fréquence des réactions défavorables et d'obtenir les meilleurs résultats possibles, un traitement au moyen de SINEMET* doit être adapté à chaque cas particulier et son administration doit constamment répondre aux besoins du malade et être appropriée à son degré de tolérance. Du fait qu'il s'agit d'une association médicamenteuse, l'indice thérapeutique de SINEMET* est plus étroit que celui de la lévodopa seule. En effet, la puissance du produit par milligramme est plus élevée. C'est pourquoi les ajustements de doses doivent se faire petit à petit et les limites posologiques recommandées ne doivent pas être dépassées. Toute manifestation de mouvements involontaires doit être considérée comme un signe de toxicité provoquée par une trop forte dose de lévodopa; on réduira la posologie en conséquence. Le traitement doit donc viser à procurer au malade un maximum de soulagement et à éviter la survenue de dyskinésie.
Amorce du traitement chez les malades n'ayant pas reçu préalablement de la lévodopa
Au début, administrer ½ comprimé une ou deux fois par jour; augmenter de ½ comprimé tous les trois jours, si nécessaire. La dose optimale est de 3 à 5 comprimés par jour, administrés en 4 à 6 prises.
Amorce du traitement chez les malades ayant reçu préalablement de la lévodopa
Interrompre l'administration de la lévodopa seule au moins 12 heures avant d'amorcer le traitement au moyen de SINEMET;* puis, administrer 20 p.c. environ de la posologie quotidienne préalable de lévodopa en 4 à 6 prises.

POUR OBTENIR DES RENSEIGNEMENTS DÉTAILLÉS, NOTAMMENT SUR LA POSOLOGIE ET LE MODE D'EMPLOI, SE REPORTER À LA MONOGRAPHIE DU PRODUIT OFFERTE SUR DEMANDE.

PRÉSENTATION
Ca 8804—Le comprimé SINEMET* 250 est bleu tacheté, ovale, biconvexe, sécable et porte l'inscription MSD 654. Il renferme 25 mg de carbidopa et 250 mg de lévodopa. Flacons de 100.

*Marque déposée

MSD | MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE
POINTE-CLAIRE, QUÉBEC

(SNM-7-487-JAF)

LE DEUXIÈME CONGRÈS MONDIAL DE RÉANIMATION

Le deuxième congrès mondial de réanimation se tiendra au Centre International de Paris, place de la Porte Maillot, au Palais des Congrès, du 19 au 23 septembre 1977.

Le président du congrès sera le docteur J. Bauwann de Paris, et le docteur H.H. Bendixen de New York occupera la charge de vice-président. Le docteur Roger Meloche, de l'hôpital Notre-Dame de Montréal, fait partie du comité scientifique du congrès.

Le programme préliminaire comprend des travaux originaux sur l'insuffisance respiratoire aiguë, l'insuffisance cardio-vasculaire aiguë, l'insuffisance rénale aiguë, la réanimation néo-natale et pédiatrique, les troubles digestifs et la nutrition, les troubles neurologiques, les troubles infectieux, la toxicologie et la pharmacologie, le transport des malades à haut risque, l'hyperalimentation veineuse, les mesures automatiques et les systèmes de contrôle de la ventilation mécanique.

LE PRIX INTERNATIONAL DE MÉDECINE SCIENTIFIQUE G. M. LANCISI 1977

Le thème du Prix international de de médecine scientifique 1977 porte sur les « méthodes de revascularisation des organes humains ».

Les manuscrits doivent être adressés avant le 31 décembre 1977 à « Premio Internazionale Scientifico G.M. Lancisi, presso la Presidenza del Pio Istituto du S. Spirito, Borge Spirito, 3-00193, Rome ».

On exige neuf copies du travail en italien ou en anglais.

CONGRÈS À LA GUADELOUPE DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE DES ANTILLES ET GUYANE FRANÇAISES

Le XVI[e] congrès international des médecins de langue française de l'hémisphère américain se tiendra à Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, du 28 mars au 1[er] avril 1978.

(Communiqué)

revue de livres

R. DEGOS — **Dermatologie,** Maloine S.A. Édieur, Paris, 1976.

La présente édition, la neuvième, témoigne de la popularité de ce petit précis de dermatologie qui s'adresse avant tout aux étudiants, aux praticiens et à ceux dont la dermatologie n'est pas la principale sphère d'activité. Tout y est condensé, facile d'accès et dans un style clair et précis. Dépourvu d'illustration, le livre comprend 277 pages où chaque entité est traitée succinctement. Définitions, classifications, descriptions des lésions et traitement de chaque maladie se succèdent de page en page.

Le plan de l'ouvrage se divise en quinze chapitres. Les premiers, consacrés aux lésions dermatologiques primaires, groupent les maladies dont les expressions cliniques sont les macules au chapitre I, les papules au chapitre III, les vésicules, bulles et pustules au chapitre IV, ainsi de suite. Les derniers chapitres traitent des tumeurs bénignes, des tumeurs malignes et des affections des muqueuses, du cuir chevelu et des ongles.

Ce livre ne remplacera évidemment pas les traités de dermatologie. L'auteur et l'éditeur n'en manifestent d'ailleurs aucune velléité. C'est plutôt un guide sûr et pratique que l'on peut consulter rapidement et qui donne une réponse concise à la question demandée. La renommée du professeur Degos étendue à l'échelle mondiale en est un gage certain.

La description des lésions ne se limite qu'à leur apparence clinique. On ne souffle mot de leur aspect histologique; ceci d'ailleurs dépasserait les cadres de ce travail.

Un index alphabétique des entités traitées termine l'ouvrage qui s'ouvrait sur une énumération successive des quinze chapitres, grandes divisions du livre.

Une reliure cartonnée, de coloration orangée, habille bien ce petit précis.

Les étudiants y trouveront amplement les éléments de dermatologie nécessaires au succès de leurs examens et surtout à l'exercice quotidien de la médecine.

Marcel CADOTTE

J. ROUJEAU, R. ABELANET, R. KALIFAT et J.-P. LECLERC — **Anatomie pathologique respiratoire.** Éditeur: Expansion scientifique française, Paris, 1976.

La pneumologie, à l'instar d'autres disciplines médicales, demeure fidèle à la méthode anatomo-clinique si chère à Laennec. L'efficacité de la radiographie pulmonaire, de l'angiographie et de la bronchographie se retrace dans ses assises anatomo-pathologiques solides. Et que dire de la bronchoscopie qui ne saurait se pratiquer sérieusement sans des connaissances anatomo-pathologiques bien ancrées. Le livre qu'on nous propose devait venir de France, comme il se doit, puisque dans ce pays l'anatomo-pathologie et la clinique pneumologique demeurent intimement liées par tradition. Mais c'est d'une anatomie-pathologique rajeunie, rehaussée de microscopie électronique, qu'on régale le lecteur.

Ce volume s'adresse d'abord aux anatomo-pathologistes et aux pneumologues comme le dit d'ailleurs le professeur J. Roujeau en guise d'avertissement au lecteur.

Neuf grandes parties forment le tout de cet ouvrage. Voici ces divisions: Le poumon normal; Malformations broncho-pulmonaires; Pathologie des bronches; Pathologie alvéolaire; Pathologie broncho-pulmonaire diverse; Pathologie vasculaire; Tumeurs broncho-pulmonaires; Pathologie pleurale; Pathologie médiastinale. Le tour d'horizon est complet et embrasse l'ensemble de l'anatomie pathologique pulmonaire tel que nous l'entendons aujourd'hui.

Les reproductions tant macroscopiques que microscopiques ou ultra-microscopiques rivalisent d'élégance, de clarté et de précision. L'apprêt brillant du papier d'impression renforce la beauté de l'image.

Les auteurs ont su présenter les différentes entités pathologiques d'une façon didactique en les disséquant élégamment. L'organe atteint reprend vie et le processus pathologique semble se dérouler sous nos yeux. Histogénèse, lésions anatomiques élémentaires, aspect histologique, faits ou formes anatomo-cliniques, assortis de discussions nosologiques et toujours magnifiquement illustrés témoignent des qualités pédagogiques des auteurs.

Le pneumologue et l'anatomo-pathologiste trouveront dans ce livre les notions les plus récentes acquises respectivement par chacune de leur spécialité.

Bref, ce livre qui soutient avantageusement la comparaison avec les ouvrages écrits en langue anglaise devrait non seulement figurer sur les rayons de la bibliothèque de tout spécialiste en pneumologie, en radiologie ou en anatomie pathologique, mais encore être consulté au fil du travail quotidien.

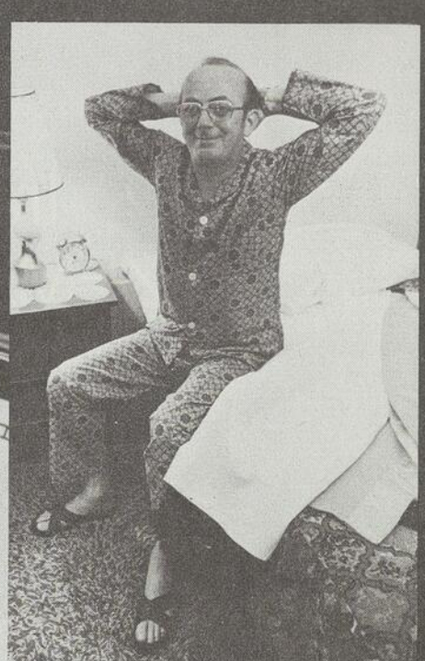
Marcel CADOTTE

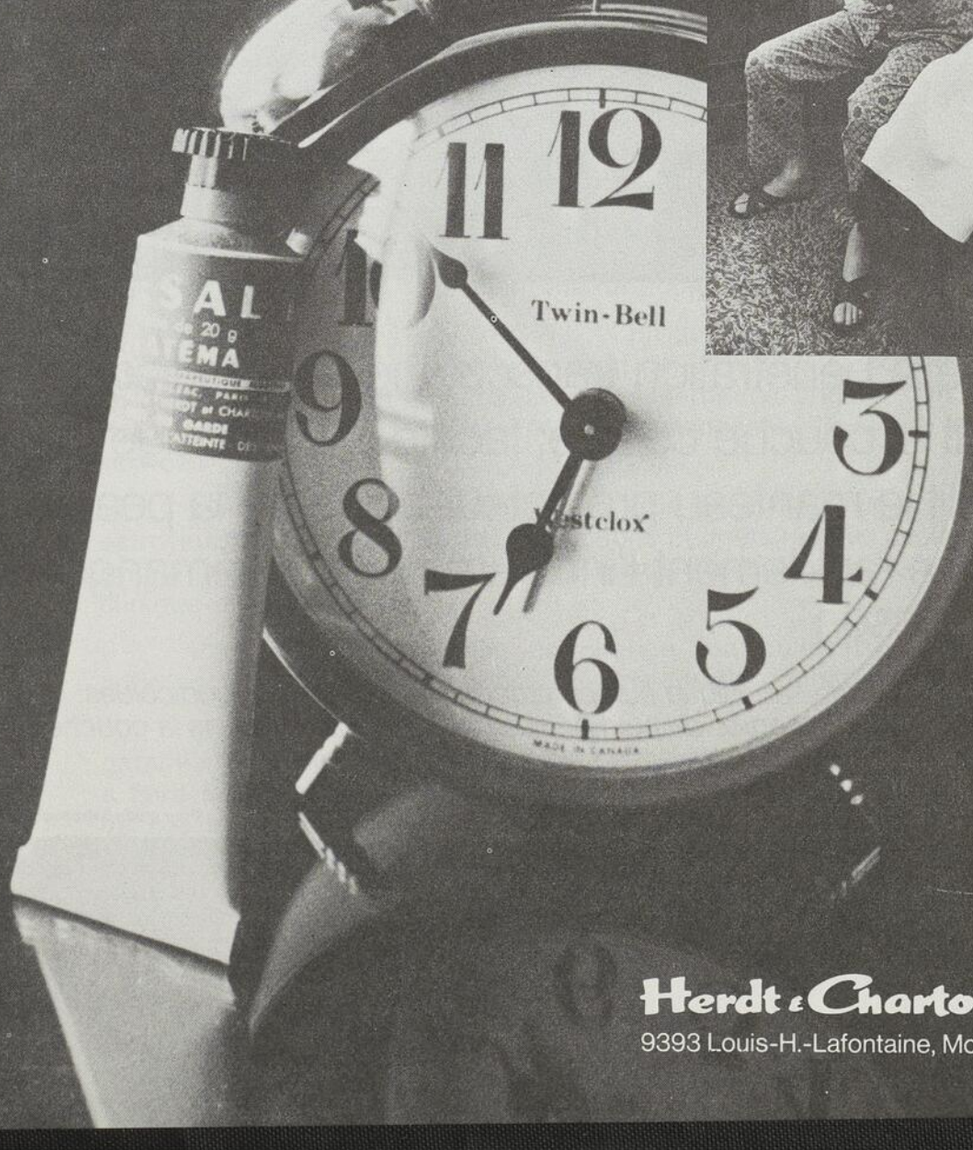
SOULAGEZ VOS ARTHRITIQUES DÈS LE REVEIL.

ALGESAL* **Baume analgésique**
(salicylate de diéthylamine)

Le baume analgésique ALGESAL soulage la raideur du matin au moment où le soulagement est plus que souhaité. ALGESAL concentre le soulagement dans les articulations qu'entrave la douleur pour aider à restaurer la liberté de mouvements.

Renseignements détaillés sur demande





Herdt & Charton (1971) Inc.
9393 Louis-H.-Lafontaine, Montréal, Qué. H1J 1Y8

* marque déposée

pour le
traitement des
ECZÉMAS CHRONIQUES

Locasalen®

- Facilite la pénétration transcutanée du corticoïde
- Amollit la couche cornée; facilite le décapage
- Rétablit le manteau protecteur acide de la peau
- Soulage rapidement l'inflammation, la démangeaison et la cuisson

"...on ajoute l'acide salicylique aux pommades contenant des corticoïdes: de cette manière, le corticoïde peut pénétrer plus facilement dans la couche cornée, qui s'épaissit invariablement en présence d'eczéma..." [1]

Pour guide thérapeutique voir page 386

C-6035

CIBA
Dorval, Québec
H9S 1B1

envoi

UN ANNIVERSAIRE NOTABLE

Le maître d'œuvre du présent numéro, le docteur Claude Laberge, présente à nos lecteurs pour la cinquième année consécutive les résultats des travaux cliniques et expérimentaux de l'équipe qu'il dirige avec succès au C.H.U.L. de Québec.

Il fournit ainsi une excellente réponse à ceux qui prétendent que les recherches bio-médicales ne conduisent qu'à une conception fausse de la valeur réelle de la médecine contemporaine. Les démonstrations qui suivent prouvent que santé et médecine sont des vocables qui expriment le concept de la vie.

La prévention de la maladie a des limites au-delà desquelles le recours à la médecine raisonnée est indispensable.

Édouard DESJARDINS

éditorial

LES COÛTS MARGINAUX : DANS LA PRATIQUE MÉDICALE OU DANS LA RECHERCHE ?

Ce cahier présente la cinquième contribution annuelle des membres du C.H.U.L. à *L'Union Médicale du Canada.* Cette année, en raison des restrictions éditoriales imposées par les difficultés de la revue, nous avons dû refuser une dizaine d'articles, qui auraient facilement mérité publication.

Depuis cinq ans que le C.H.U.L. produit un numéro spécial, on peut réaliser à la lecture que l'équipe chancelante au début a pu s'établir sur des bases solides en dépit de la guérilla administrative des dernières années, qui tente par tous les moyens d'approprier à la recherche la responsabilité des coûts croissants des services de santé.

L'an dernier, au pire de la crise, pris dans les feux croisés des organismes octroyeurs sans argent et des restrictions budgétaires des centres hospitaliers, nous avions joint notre voix à celles qui réclamaient une place protégée pour la recherche clinique et hospitalière.

Peu de choses en réalité ont changé, sauf qu'en bons chercheurs tranquilles, nous nous sommes accommodés de l'instauration quotidienne du statu quo.

Le seul argument que l'on puisse défendre est que la recherche est la seule garantie à moyen terme de la qualité de la médecine. Cet argument est très difficile à faire accepter, parce qu'il se base sur la notion des coûts marginaux et que peu de nos administrateurs réalisent que leurs problèmes viennent d'une mauvaise attribution de ces coûts marginaux.

L'augmentation des coûts en médecine vient de la sur-utilisation des ressources tant par les pourvoyeurs que par les consommateurs. Nous avons une médecine

de plus en plus automatique et technologique. La recherche clinique, entre autres, se fait accuser d'être le promoteur de la médecine à « gadget » en introduisant dans le système médical par l'application des connaissances l'utilisation inordonnée de nouvelles techniques de pointe.

C'est très mal comprendre les analyses bénéfices/coûts que cette recherche entraîne. Jusqu'à maintenant, le chercheur n'avait que la responsabilité de produire, laissant à d'autres supposées compétences celle de ré-allouer les priorités dans l'utilisation de ces techniques et espérant naïvement que ces derniers pouvaient faire la part des valeurs dans le prix de décision préventive, diagnostique ou thérapeutique.

Pour garder à la recherche son rôle de garantie de qualité des soins, peut-être faudra-t-il que les chercheurs prennent en plus le fardeau de l'utilisation courante de leurs résultats, déterminant les conditions précises de leurs applications, puisque les responsables potentiels ont complètement renié leurs responsabilité pour chercher l'Eldorado.

Le coût marginal de la troisième formule sanguine, du deuxième radiogramme pulmonaire en six mois ou du sixième test pour sang occulte dans les selles est beaucoup plus grand que l'application judicieuse d'une scintigraphie hépatique chez un patient ictérique.

Il est un peu décourageant de contempler l'immense tâche que, par défaut, on impose aux chercheurs en leur demandant de défendre leurs bénéfices/coûts pour supporter le principe du maintien de la qualité des services de santé.

Ils ont déjà assez de difficultés à trouver les ressources nécessaires pour « chercher », ce qui devrait être leur seule préoccupation.

Ces personnes que le système devrait protéger et choyer, ce même système leur impose *de facto* pour leur survie la démonstration des bénéfices qu'ils apportent. S'il y a manque de responsabilité quelque part, il y a peu de chance que ce soit du côté des chercheurs.

S'il faut faire un cours en économique pour être chercheur, ils le feront et si jamais la recherche périclitait par manque de vision des autorités compétentes, les chercheurs feraient au moins de meilleurs administrateurs que...

Claude LABERGE

ÉTUDE DES RÉACTIONS DE TYPE ALLERGIQUE AUX GAMMAGLOBULINES HUMAINES

Rénald GILBERT [1], Richard BASTIEN [1] et Guy PELLETIER [1]

INTRODUCTION

Utilisées comme médication de remplacement pour certaines déficiences immunitaires ou pour conférer une immunité passive lors d'infections virales, les gammaglobulines commerciales sont loin d'être sans danger pour l'homme. Extraites de sérum de banque de sang ou de sérum placentaire par la méthode de Cohn, les gammaglobulines naturelles en ressortent purifiées, mais aussi légèrement altérées: elles s'agrègent très facilement et de plus des additifs pour stabiliser la préparation tels que le thimerosal et la glycine sont ajoutés.

Lorsqu'elles furent injectées par voie intraveineuse aux patients, ces gammaglobulines ont donné des réactions de type immédiat allant jusqu'à l'anaphylaxie très prononcée [1, 2, 3]. Par exemple, 93% des patients immunodéficients et 13% des patients sans déficit immunitaire faisaient de ces réactions [1]. Par la suite, on a donc choisi la voie intramusculaire en pensant que les réactions de type immédiat ne se reproduiraient plus, mais on sait aujourd'hui, qu'elles apparaissent souvent après plusieurs injections de gammaglobulines [4, 5].

Plusieurs chercheurs ont travaillé sur ce problème et on a rendu responsables de ces réactions les agrégats qui se forment spontanément dans les préparations commerciales [6, 7]. On sait que, les agrégats *in vitro* fixent et activent le complément en particulier C_3 et C_5. Ces derniers par leur interaction avec les médiateurs de l'allergie peuvent provoquer des réactions de type allergique. Concrètement, on a montré après ultracentrifugation des gammaglobulines, que les culots contenant les agrégats, lorsque injectés sous la peau à des patients, donnaient des réactions cutanées urticairiformes, alors que les surnageants étaient inactifs [6]. Cependant, les agrégats seuls ne peuvent pas expliquer toutes les réactions observées. En effet, les agrégats réagissent avec le complément qu'ils soient injectés la première fois ou non, alors que les réactions observées en utilisant la voie intramusculaire apparaissent plutôt après plusieurs injections comme si un phénomène immunologique de sensibilisation aux agrégats ou aux gammaglobulines apparaissait. C'est alors qu'on a émis l'hypothèse qu'une isoimmunisation se produisait et que ces patients développaient des anticorps soit contre les déterminants antigéniques étrangers présents sur les gammaglobulines commerciales ou soit contre les gammaglobulines modifiées par le processus chimique de séparation. Pour appuyer un tel raisonnement, il a été trouvé chez certains patients recevant des gammaglobulines, des anticorps circulants anti-IgA ou anti-Gm. Cependant chez les immunodéficients réagissant aux gammaglobulines on n'a pu mettre en évidence d'anticorps circulants de ce type [6]. Enfin un auteur a montré que, le thimerosal, préservatif ajouté dans de nombreux vaccins et dans les gammaglobulines commerciales, pouvait causer une réaction de type anaphylactique [8].

Comme on peut le voir, toutes les raisons données aux réactions n'expliquent pas complètement les phénomènes observés. Comment des patients déjà immunodéficients pourraient-ils fabriquer des anticorps contre un antigène donné ? L'observation que les dysgammaglobulinémiques ont souvent un taux d'IgE décelable, nous a fait penser que cette gammaglobuline pourrait être responsable de ces réactions.

À la suite de ce raisonnement, nous avons pensé utiliser comme méthode de recherche, la libération d'histamine par les leucocytes. Seuls les IgE se fixant aux basophyles pour libérer l'histamine, on a donc un outil spécifique pour étudier la présence d'anticorps de type IgE chez les patients immunodéficients.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les trois patients utilisés pour nos expériences sont dysgammaglobulinémiques de type I. Ils reçoivent des gammaglobulines par voie intramusculaire depuis plus de deux ans.

Les témoins en bonne santé sont des personnes du laboratoire d'immunologie n'ayant aucun déficit immunitaire.

[1] Département d'immunologie, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boulevard Laurier, Québec, Canada G1V 4G2.

Correspondance : Docteur Guy Pelletier, Département d'immunologie, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boulevard Laurier, Québec, Canada G1V 4G2.

Le sang a été prélevé dans du dextran hépariné composé de dextran 3%, de glucose 3% et de 5000 U d'héparine dans 100 ml de salin physiologique. Un ml de cette solution par 5 ml de sang était ajouté dans la seringue lors du prélèvement.

Libération d'histamine

La méthode de May [9] modifiée [10] a été utilisée pour étudier la libération de l'histamine. Brièvement les leucocytes ont été séparés par sédimentation à 37°C et centrifugation à 200 g à 4°C. Après décantation du plasma, les cellules ont été lavées deux fois à 4°C avec une solution de Tris contenant de l'albumine à 3%. Après lavage, elles ont été comptées et suspendues dans un volume de tyrode pour faire en sorte que la solution finale contienne 6×10^6 leucocytes par ml. À 1 ml de cette suspension placé dans un tube Falcon de 10 ml, on ajoute 1 ml de différentes dilutions « d'antigène » (gammaglobuline ou thimerosal). L'incubation se fait ensuite à 37°C pendant une heure sous agitation constante.

Après incubation, les tubes sont centrifugés à 4°C pendant 15 minutes à 600 g et 1.5 ml du surnageant est prélevé avec minutie et transféré dans un autre tube. Le reste du tube 0.5 ml contenant le culot est agité vigoureusement et on y ajoute une goutte d'HC1 4N. Les culots sont mis dans des ballons siliconés à fond rond de 100 ml et chaque culot est porté à ébullition quelques secondes puis évaporé à sec sous vide. Les tubes contenant les surnageants et les ballons contenant les culots sont immédiatement congelés à —20°C jusqu'au moment du dosage. À ce moment, on ajoute dans les ballons 1 ml de tyrode, le pH de la solution étant ajusté à 7 au besoin.

Chaque série d'expériences avec patients ou avec personnes en bonne santé était accompagnée de tubes témoins contenant des cellules sans gammaglobuline. Les expériences dont le surnageant de ces tubes contenait plus de 10% d'histamine n'ont pas été utilisées pour les résultats.

Dosage biologique

Le dosage des substances libérées s'est fait sur l'iléon de cobaye suspendu dans un bain de tyrode atropinisé à 34°C. La comparaison des hauteurs des contractions d'histamine standard (dichloridrate d'histamine *) à celles des extraits détermine la quantité d'histamine présente dans ces extraits.

Le dosage a été fait dans les culots et les surnageants des tubes expérimentaux. On a toujours observé une corrélation inverse entre la quantité d'histamine libérée dans le surnageant et celle présente dans le culot. Les résultats sont exprimés en pourcentage de libération selon la formule suivante:

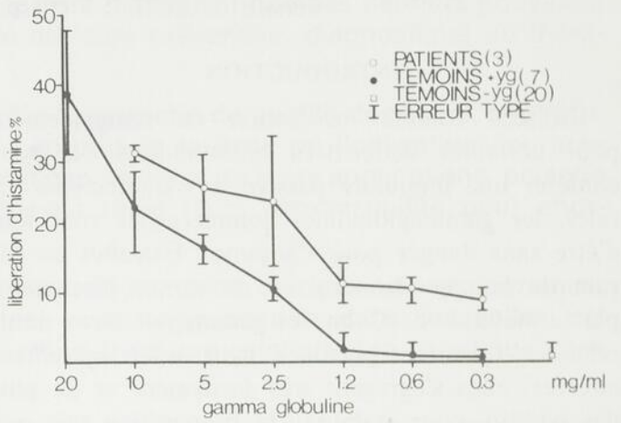


Fig. 1 — Libération d'histamine en pourcentage chez des patients dysgammaglobulinémiques (○) et chez des gens sains: (témoins avec gammaglobulines (●) et témoins sans gammaglobulines (□)).

$$\frac{S \times 100}{S + C} = \% \text{ de libération}$$

S: taux d'histamine dans le surnageant
C: taux d'histamine dans le culot

L'identité de l'histamine a été vérifiée par inhibition de la contraction avec de la mépyramine **.

Ultracentrifugation

Les extraits commerciaux de gammaglobulines ont été centrifugés au moyen d'un appareil Beckman à 140,000 g pendant 140 minutes dans des tubes de 9 ml. Après centrifugation, on a séparé, en aspirant avec une pipette pasteur, le contenu des tubes en trois parties: la partie supérieure 2 ml appelée F_1, la partie du milieu 5 ml appelée F_2 et celle du fond 2 ml a été nommée F_3. Le contenu en protéine de ces trois parties a été évalué et la concentration de gammaglobulines ajustée à 10 mg/ml.

Dialyse

Un sac à dialyse contenant 8 ml de gammaglobulines commerciales à 160 mg/ml a été placé dans un bécher rempli de 2000 ml d'eau bidistillée. Le tout a été laissé en contact 48 heures à 4°C sous agitation constante. Après ce temps, le dialysat a été évaporé à sec (sous vide à 40°C) et ensuite

* Fisher Chemicals Co.

** Néo-Antergan, Poulenc, Montréal, Canada.

dilué dans de l'eau distillée (environ 8 ml) pour obtenir une osmolarité de 280 milliosmoles.

MATÉRIEL

Les gammaglobulines de trois compagnies ont été utilisées: Immu-G[a], Gamastan[b] et Immunosérum gammaglobulines de Connaught[c].

Merthiolate: solution aqueuse de Merthiolate[d] 1:1000 préparée par la pharmacie de l'hôpital.

a) Parke-Davis & Co., Détroit, U.S.A.

b) Cutter Lab. Inc., Berkeley, Calif., U.S.A.

c) Connaught Lab. Inc., Willowdale, Ontario, Canada.

d) Lilly Co. Ltd., Ontario, Canada.

RÉSULTATS

Les premières expériences ont été faites avec des cellules de personnes en bonne santé servant de témoins aux patients dysgammaglobulinémiques. À notre surprise et comme on peut le voir sur le graphique I, les cellules de personnes en bonne santé libèrent de l'histamine en présence de gammaglobulines. Nous avons aussi constaté que la libération est semblable quelle que soit la provenance des gammaglobulines commerciales. Le graphique I montre de plus les résultats obtenus avec 3 patients dysgammaglobulinémiques. On peut constater que les cellules des patients libèrent généralement plus que les cellules de personnes en bonne santé. De plus, elles libèrent plus longtemps.

Recherchant la cause de la présence d'histamine dans les surnageants des cellules de personnes en bonne santé, nous avons voulu voir si les agrégats pouvaient expliquer ce phénomène. Pour ce faire, nous avons ultracentrifugé les gammaglobulines commerciales pour que les agrégats plus grands que 10 de coefficient de sédimentation (Svedberg 11) soient au fond du tube. Le Tableau I montre que même après ultracentrifugation, la libération est également dans les couches supérieure (F_1), médiane (F_2) ou basse (F_3) du tube. Ces résultats suggéraient un facteur de poids inférieur aux agrégats et nous avons voulu savoir s'il était plus petit que les gammaglobulines contenant une solution 1/10,000 de thimerosal. Par quel mécanisme le merthiolate libère, on l'ignore mais il ne semble pas que le merthiolate fasse éclater la cellule, car on n'a pas observé d'hémolyse dans le milieu d'incubation (on

TABLEAU I

POURCENTAGE DE LIBÉRATION D'HISTAMINE, DE LEUCOCYTES DE GENS EN BONNE SANTÉ

Ultracentrifugation			*Dialyse*		*Merthiolate*		
F_1	F_2	F_3	A	B	1/5000	1/10000	1/15000
22±4 (4*)	22±4 (4)	27±5 (4)	9.3±8.2 (4)	52±28 (4)	80 (2)	45 (2)	41 (2)

F_1 : partie supérieure du tube; F_2 : partie médiane du tube; F_3 : partie du fond du tube; A : partie qui n'a pas dialysé; B : dialysat; * : erreur type et nombre d'expériences ( ).

Les gammaglobulines ont donc été dialysées et le contenu du sac et le dialysat ont été analysés, utilisant les cellules de personnes en bonne santé. Comme on peut le voir sur le Tableau I, le dialysat contient près de 90% de l'activité libératrice. Ceci indique donc que le facteur libérant n'est pas dû aux gammaglobulines mais à une substance qui passe à travers le sac de dialyse. Toutes les compagnies ajoutent du thimerosal à leur préparation de gammaglobulines à la concentration 1/10,000. Nous avons donc avec les cellules de gens en bonne santé incubé trois concentrations différentes de merthiolate ou thimerosal pour voir si la libération d'histamine était observée. Les résultats présentés sur le Tableau I montrent que le merthiolate aux concentrations employées par les compagnies libère l'histamine.

DISCUSSION

Les résultats indiquent que les leucocytes en présence de gammaglobulines commerciales relâchent de l'histamine. Le mécanisme de relâchement est inconnu, mais on peut dire que chez les gens sains ce n'est pas dû à la présence d'anticorps IgE sur les leucocytes. Comme les dysgammaglobulinémiques libèrent plus que les témoins et plus longtemps, on pourrait penser que chez les personnes dysgammaglobulinémiques se rajoute soit un facteur inconnu ou soit qu'elles se sensibilisent au même facteur causal, dans les deux cas ceci permet une libération plus prolongée et élevée.

On peut éliminer les agrégats comme cause de libération de l'histamine des cellules des gens sains. Les résultats obtenus par l'ultracentrifugation et la dialyse sont très clairs là-dessous. On peut dire qu'il y a un facteur très petit en cause qui passe à travers le sac de dialyse. Les résultats obtenus avec le thimerosal montrent qu'à des concentrations 1/10,000, on a une libération équivalant à ce qu'on observe chez les cellules en contact avec les gam-

a toujours des globules rouges qui contaminent nos cellules blanches) et à un taux décroissant de merthiolate correspond un taux décroissant de libération d'histamine. Le thimerosal étant composé à 50% de mercure, on peut penser que le mercure peut avoir une certaine action sur les membranes cellulaires. En plus de cette action biologique directe, il faut songer à la présence d'anticorps antithimerosal qui pourrait déclencher aussi le mécanisme de la libération de l'histamine. Cette hypothèse est corroborée par Mizutani qui a montré que certains patients atteints d'asthme bronchique font des réactions cutanées de type retard lors d'injection intradermique de thimerosal [12] et par McKenzie qui a cité le cas d'un infirmier ayant des réactions cutanées déjà connues au thimerosal et qui à la suite d'injections de gammaglobulines a fait des réactions de type allergique [8].

Chez nos patients, il semble qu'en plus d'une action biologique du thimerosal, on pourrait avoir la fabrication d'anticorps contre soit le thimerosal ou les agrégats, ou contre les déterminants spécifiques présents sur les gammaglobulines injectées. Une question se pose sur la nature des anticorps fabriqués vu que ces patients sont déficients en IgG et en IgA. On pourrait avoir des anticorps IgM produits mais cela est peu probable car dans la littérature, chez les patients qui ont fait les plus fortes réactions aux injections et qui étaient immunodéficients sévères, on n'a pu mettre en évidence d'anticorps circulant précipitant [5]. L'hypothèse d'anticorps d'IgE antithimerosal, agrégats, ou déterminant spécifique est encore plausible. Nos trois patients ayant respectivement un taux d'IgE de 40, 36, 74 nanogrammes par ml de sang, ceci démontre que ces patients immunodéficients peuvent fabriquer ce type d'anticorps.

Ces expériences ont montré que le thimerosal présent dans les gammaglobulines peut avoir une action directe sur les basophiles humains. L'élimination du facteur libérant par la dialyse des gammaglobulines commerciales en utilisant le même modèle expérimental va sûrement nous donner plus de renseignements sur cette réaction *in vitro* observée chez les dysgammaglobulinémiques.

Résumé

L'injection de gammaglobulines commerciales par voie intramusculaire peut provoquer des réactions immunitaires qui sont le plus souvent de type immédiat avec libération de médiateurs. La libération d'histamine par les leucocytes de patients dysgammaglobulinémiques de type I a été comparée à celle des leucocytes de témoins en bonne santé. À notre surprise les leucocytes des deux groupes d'individus libèrent de l'histamine en présence de gammaglobulines. Cependant, les leucocytes des patients libèrent des quantités plus importantes d'histamine; de plus, cette libération est obtenue avec des concentrations de gammaglobulines beaucoup plus faibles que pour les témoins. La recherche de l'origine de la libération d'histamine par leucocytes témoins a montré que le thimerosal peut en être la cause: une concentration de thimerosal égale à celle contenue dans les préparations commerciales de gammaglobulines, mise en présence des leucocytes témoins, entraîne une libération d'histamine similaire. Si le thimerosal produit le même effet sur les leucocytes des patients dysgammaglobulinémiques, dans ce cas, d'autres causes de la libération d'histamine doivent être envisagées et sont discutées.

Summary

The reaction following intramuscular injections of commercial gamma globulins is often of the immediate type of immune reaction. We have investigated histamine liberation by leucocytes of healthy controls and by dysgammaglobulinemic type I patients. In the presence of gamma globulins the leucocytes from both patients and controls liberated histamine; leucocytes of the patients had higher histamine liberation and at smaller dilution of gamma globulins than controls. Investigation of the reason of the histamine liberation from control, lead us to the conclusion that thimerosal could be responsible, since pure thimerosal at the same concentration as present in the commercially available gamma globulins caused the same amount of histamine liberation. Other etiological mechanisms to explain the higher histamine liberation by the patients leucocytes have been hypothesised in the discussion.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barandun, S., Kistler, P., Jeunet, F. et Isliker, H.: Intravenous administration of human gammaglobulin. *Vox Sang. (Basel)*, **7**: 157, 1962.
2. Janeway, Charles A., Merler, E., Rosen, F.S., Salmon, S. et Crain, J.D.: Intravenous gamma globulin. *N. Engl. J. Med.*, **278**: 919-923, 1968.
3. Glaser, J. et Wyss-Souffront, W.A.: Alleged anaphylactic reactions to human gamma globulin. *Pediatrics*, 367-376, septembre 1961.
4. Kleinman, P.K. et Weksler, M.E.: Repeated reactions following intramuscular injection of gamma globulin. *J. Pediat.*, 827-829, novembre 1973.
5. Ropars, C., Caldera, L.H., Griscelli, C., Homber, J.C. et Salmon, C.: Anti-immunoglobulin antibodies in immunodefeciencies: their influence on intolerance reactions to gamma globulin administration. *Vox Sang.*, **27**: 294-301, 1974.
6. Ellis, E.F. et Henney, C.S.: Adverse reactions following administration of human gamma globulin. *J. Allergy*, **43**: 45-54, 1969.
7. Hitzig, W.H. et Müntener, U.: Conventional immunoglobulin therapy. Birth Defects: Original Articles Series, XI: no 1, 339-356, 1975.
8. Mackenzie, D.L. et Vlahcevic, Z.R.: Adverse reaction to gamma globulin due to hypersensitivity to thimerosal. *N. Engl. J. Med.*, **290**: 749, 1975.
9. May, C.D., Lyman, M., Alberto, R. et Cheng, J.: Procedures for immunochemical study of histamine from leucocytes with small volume of blood. *J. Allergy*, **1**: 12-20, 1970.
10. Okazaki, T., Ilea, V., Okazaki, A., Reisman, R.E. et Arbesman, C.E.: The effect of tris-buffered media and tyrode physiologic saline solution on the antigenic release of histamine from human leucocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **56**: 27-32, 1975.
11. Svedberg, T. et Pedersen, K.O.: The ultracentrifuge. London: Oxford University Press; New York: Johnson reprint Corporation, 1940.
12. Mizutani, H.: Hypersensitivity to thimerosal. *N. Engl. J. Med.*, **289**: 1424, 1973.

EFFET DE LA TESTOSTÉRONE ET DE LA DIHYDROTESTOSTÉRONE SUR LA LIBÉRATION DES GONADOSTIMULINES SUITE À L'ADMINISTRATION DE LH-RH

Guy C. OLIVIER [1]

Chez l'homme, la sécrétion des gonadostimulines hypophysaires est influencée tant par les androgènes que par les œstrogènes. Il existe certaines évidences, chez l'animal, que cette modulation du fonctionnement des cellules gonadotropes pourrait s'effectuer par une action directe de ces stéroïdes au niveau hypophysaire; cependant certaines données qui semblent tout aussi convaincantes laissent croire que l'hypothalamus serait le site principal de cette rétro-régulation [1].

Chez l'homme, certains ont essayé de clarifier ce sujet en étudiant la réserve hypophysaire en gonadostimulines avant et après administration de certains stéroïdes. Ainsi après l'administration d'énanthate de testostérone, la réponse hypophysaire à la LH-RH n'est diminuée qu'après plus de 15 jours de traitement [2]. Par ailleurs, la dihydrotestostérone administrée pendant 10 jours ne produit aucune inhibition de la réponse à la LH-RH [3]. Notre protocole a comporté l'infusion de testostérone ou de dihydrotestostérone sur une période de 5 heures. La réserve hypophysaire en gonadostimulines a été étudiée au cours des 2 dernières heures de l'administration du stéroïde. Notre hypothèse de travail étant qu'une diminution de la réserve hypophysaire en gonadostimulines secondaire à ces traitements identifierait l'hypophyse comme étant le site de la rétro-régulation par les androgènes. Par ailleurs, une absence de modification de la réponse à la LH-RH serait plus en faveur de l'hypothalamus comme site de modulation de la sécrétion des gonadostimulines.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Neuf hommes normaux (21 à 34 ans) ont été étudiés en trois occasions, à environ une semaine d'intervalle; ils ont reçu, sur une période de cinq heures, une infusion de soluté salin à 0.09%, une infusion de testostérone (5 sujets) ou de dihydrotestostérone (4 sujets) à deux doses différentes. Ces doses furent calculées pour doubler et tripler le taux de production horaire de la testostérone (250 et 500 mcg/heure) et de la dihydrotestostérone (15 et 30 mcg/heure). L'infusion a été effectuée à l'aide d'une pompe Harvard; les hormones en solutions éthanoliques 2% étant diluées dans du soluté salin isotonique. À chaque occasion, la réserve hypophysaire en gonadostimulines a été étudiée par l'administration de LH-RH à la troisième heure du protocole.

Détermination de la FSH et de la LH

Les niveaux sériques de FSH et de LH ont été mesurés par radio-immuno-étalonnage en utilisant la réaction à double anticorps. La LH et la FSH humaines purifiées, utilisées pour le marquage à l'iode 125, de même que les antisérums anti-LH et anti-FSH, nous ont été fournis par le Comité sur les hormones hypophysaires humaines du Conseil de la recherche médicale du Canada. L'hormone de référence utilisée a été le LER-907.

Détermination de la testostérone

La testostérone plasmatique totale a été mesurée selon la méthode originale de Tremblay et coll. modifiée par Tremblay et Dubé en 1974 [4]. Cette méthode implique une étape chromatographique pour séparer la testostérone des autres stéroïdes plasmatiques.

Épreuve de stimulation par la LH-RH

L'effet de la LH-RH synthétique (AY 24-301), sur les taux sériques de LH et de FSH a été évalué après l'administration de 100 mcg de cette neurohormone par voie sous-cutanée. Les prélèvements pour le dosage des gonadostimulines ont été faits aux temps —30, —15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes.

RÉSULTATS

LH:

Les concentrations de base en LH n'ont pas varié de façon significative au cours des 3 épreuves à la LH-RH. Chez 5 sujets qui ont reçu de la testosté-

[1] Toute demande de tirés à part doit être adressée au docteur Guy Olivier, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec G1V 4G2.

rone, les valeurs moyennes ± l'écart-type de la moyenne étaient de 32.6 ± 5.8, 26.2 ± 4.7 et 32 ± 10 ng/ml (Fig. 1A). De même, on n'a pas noté de différence significative dans les concentrations de base chez les 4 sujets qui ont reçu de la dihydrotestostérone (Fig. 1B). Les valeurs moyennes étant de 28 ± 5.5, 45 ± 12.3 et de 35 ± 10.3 ng/ml. Les niveaux de base en LH n'ont pas non plus été modifiés par l'infusion de testostérone ou de dihydrotestostérone, aux deux doses utilisées, pendant les 3 heures qui ont précédé l'étude de la réserve hypophysaire en gonadostimulines.

FSH:

On n'a pas non plus noté de variation significative de la FSH durant l'infusion des différents stéroïdes, et les concentrations de base en FSH, chez un même sujet, ne se sont pas modifiées de façon appréciable d'une semaine à l'autre (Tableau I).

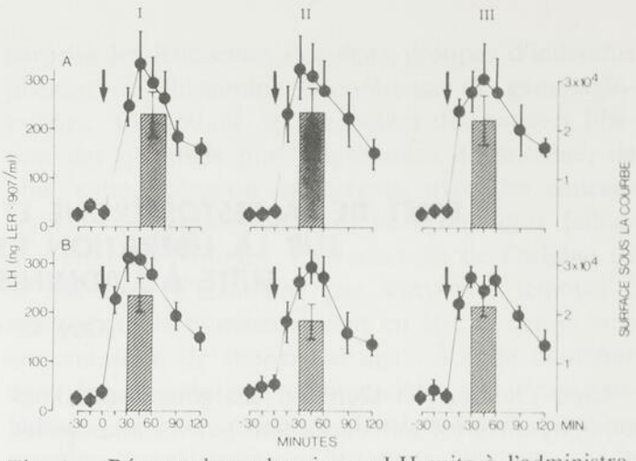


Fig. 1 — Réponse hypophysaire en LH suite à l'administration de 100 mcg de LH-RH chez 5 sujets (en A) ayant reçu une infusion de soluté salin isotonique (A I), de la testostérone 250 mcg/heure (A II) et 500 mcg/heure (A III). En B, les 4 sujets ont reçu en I du soluté salin isotonique, en II et en III de la dihydrotestostérone à la dose de 15 et 30 mcg/heure respectivement.

TABLEAU I

LIBÉRATION DE FSH LORS DES ÉPREUVES À LA LH-RH FAITES AVANT ET APRÈS INFUSION DE TESTOSTÉRONE ET DE DIHYDROTESTOSTÉRONE

Epreuves à la LH-RH	*FSH (ng LER-907/ml)*									*Surface réponse*
	Minutes									
	—30	*—15*	*0*	*15*	*30*	*45*	*60*	*90*	*120*	
Contrôle	116±46	120±49	97±37	166±69	200±77	190±67	196±73	186±70	200±75	8840±3156
T: 250 μg/heure	105±41	91±37	122±46	159±61	216±95	225±95	212±79	201±79	155±67	10219±4665
T: 500 μg/heure	69±36	60±32	75±38	118±51	135±60	136±65	146±67	157±65	151±70	8511±3838
Contrôle	70±31	64±32	57±29	64±30	194±64	193±68	204±70	170±57	144±52	12569±6362
DHT: 15 μg/heure	86±41	74±33	79±40	133±62	137±66	165±80	130±64	111±62	121±85	4199±3153
DHT: 30 μg/heure	54±34	48±29	67±34	124±50	179±67	191±77	210±89	153±60	122±61	6600±3656

Épreuves à la LH-RH

Tel qu'on peut le voir sur la Figure 1, les concentrations en LH obtenues après l'administration de 100 mcg de LH-RH ne varient pas de façon significative, que les sujets aient reçu du soluté salin, de la testostérone ou de la dihydrotestostérone (Fig. 1). Les mêmes conclusions s'appliquent si l'on prend comme paramètre de réponse la surface sous la courbe. Pour ce qui est de la réponse hypophysaire en FSH (Tableau I), on se rend compte que les variations individuelles sont plus importantes et que les différents traitements appliqués à nos sujets n'amènent aucune variation de la réponse des cellules gonadotropes hypophysaires, à la suite de l'administration de 100 mcg de LH-RH.

Testostérone

La testostérone plasmatique, mesurée au cours des épreuves à la LH-RH, montre des concentrations moyennes de 723 ± 128 ng% au cours de la stimulation contrôle, de 1341 ± 307 ng% et de 1345 ± 279 ng% lors des stimulations faites au cours des infusions de testostérone à la dose de 250 et de 500 μg/heure. Il existe une différence significative à $p<0.05$ entre les taux de testostérone faits au cours de l'épreuve contrôle et les valeurs retrouvées au cours de la deuxième et de la troisième épreuve.

DISCUSSION

Les infusions de testostérone ont augmenté de façon significative les concentrations plasmatiques de ce stéroïde. Cependant, ce changement n'ayant pas été proportionnel à la dose administrée, nous pouvons penser que le testicule a pu diminuer sa production horaire rapidement. La dihydrotestostérone n'ayant pas été dosée, nous ne pouvons que spéculer sur les concentrations plasmatiques atteintes lors des infusions.

Il demeure qu'aucune inhibition de la libération des gonadostimulines n'a été observée lors de notre

protocole. Il faut conclure que la rétro-régulation de la testostérone et de la dihydrotestostérone ne se fait pas au niveau hypophysaire, du moins pas après une période d'observation aussi courte que 3 heures. L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire pourrait cependant répondre lentement à certains facteurs de rétro-régulation.

Les données de Sherins et Loriaux apportent quelques clarifications à ce sujet [5]. En effet, ces auteurs ont démontré qu'il fallait infuser de la testostérone à la dose de 625 mcg/heure pendant trois à quatre jours avant d'avoir une suppression des gonadostimulines. Par ailleurs, l'infusion de dihydrotestostérone, à des doses allant jusqu'à 30 fois le taux de production journalier, pendant 96 heures, n'a pas provoqué de changement dans les concentrations de LH ou de FSH. Notons que le taux d'infusion de la testostérone que nous avons utilisé se rapproche de celui de Sherins et Loriaux. Nous avons comme ces auteurs observé des concentrations plasmatiques de testostérone qui ont doublé. Nous n'avons pas mesuré l'œstradiol, mais il semble que dans ces circonstances, le niveau plasmatique de ce stéroïde augmente de 100%. Il faut donc penser que notre infusion de testostérone n'a pas été suffisamment prolongée pour provoquer une suppression des gonadostimulines de base. L'absence d'effet de la testostérone et de la dihydrotestostérone sur l'épreuve de stimulation par la LH-RH pourrait s'expliquer de la même façon. La revue de la littérature nous montre que Von Zur Muhlen [2] a administré de l'énanthate de testostérone à la dose de 100 mg tous les 2 jours pour 4 doses, afin de faire diminuer les concentrations de base en LH. La libération de LH après 100 mcg de LH-RH a atteint une amplitude similaire à celle observée avant l'administration d'énanthate de testostérone. Ce n'est qu'après avoir administré ce stéroïde à la dose de 100 mg/sem. pendant 4 semaines qu'il a pu noter une diminution de la réponse à la LH-RH, la suppression maximale s'étant observée entre le 24e et le 32e jours. Par ailleurs, D'Agata [3] a administré la DHT à la dose de 50 mg/jour à 6 sujets et 100 mg/jour à 3 sujets, pendant 10 jours, sans noter de différence significative dans la réponse à la LH-RH.

Ces données, comme les nôtres, démontrent qu'à court terme, on n'observe aucun effet sur les concentrations de base en gonadostimulines après l'administration de T ou de DHT. La diminution des niveaux de base survenant avant la diminution de la réponse à la LH-RH [2] peut laisser suspecter que la rétro-régulation se fait d'abord au niveau hypothalamique, l'inhibition hypophysaire ne survenant que plus tard et probablement par une diminution des « releasing hormones ». Par contre, (à l'exception du travail de Santen [8], il semble que la dihydrotestostérone n'ait chez l'homme aucun effet hypothalamo-hypophysaire quant à la rétro-régulation des gonadostimulines [3, 6, 7].

Résumé

Cinq jeunes adultes mâles normaux ont reçu une infusion de testostérone en solution éthanolique à 2% en 2 doses différentes (250 et 500 mcg/heure) à une semaine d'intervalle. Quatre autres sujets ont reçu de la dihydrotestostérone à la dose de 15 et 30 mcg/heure pendant 5 heures. Une épreuve de stimulation hypophysaire par la LH-RH a été faite la première semaine, alors que les sujets recevaient du soluté salin comme contrôle. Les deux autres semaines, la réserve hypophysaire a été faite durant les 2 dernières heures de l'infusion de testostérone ou de dihydrotestostérone. Ces deux stéroïdes n'ont amené aucun changement dans les taux sériques de LH ou de FSH; de même la réserve hypophysaire en gonadostimulines n'a pas été modifiée même si les concentrations plasmatiques de testostérone ont doublé. En conclusion, ces deux stéroïdes à la dose utilisée n'ont aucun effet à court terme au niveau hypophysaire.

Summary

Five healthy male volunteers received a 5 hours infusion of testosterone at 2 different dosages (250 and 500 mcb/hour), one week apart. Four other subjects received 15 and 30 mcg/hour of dihydrotestosterone also during a period of 5 hours. A pituitary stimulation test using LH-RH mcg s/c was performed the first week while subjects were receiving only saline 0.09% as control. The 2 subsequent weeks the pituitary reserve was studied during the last 2 hours of the infusions of testosterone or dihydrotestosterone. These 2 steroids have not produced any changes neither in basal LH and FSH concentrations nor in gonadotropins reserve even if the testosterone concentrations doubled during the treatment. In conclusion, these two steroids, at the doses used and during a three hours period, have no effect at the pituitary level.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferland, L., Drouin, J. et Labrie, F.: Role of sex steroids on LH and FSH secretion in the rat. Hypothalamus and Endocrine Functions. Plenum Press, New York and London, p. 191-210, 1976.
2. Von Zur Muhlen, A. et Kobberling, J.: Effect of Testosterone on the LH and FSH release induced by LH releasing factor (LRF) in normal men. *Horm. Metab. Res.*, **5**: 266-270, 1973.
3. D'Agata, R., Gulizia, S., Ando, S. et Polosa, P.: Effects of dihydrotestosterone on LH release induced by LH-RH in men. *Acta Endocr.*, **79**: 1-6, 1975.
4. Tremblay, R.R. et Dubé, J.Y.: Plasma concentration of free and non TeBG bound testosterone in women on oral contraceptive. *Contraception*, **10**: No 6, 599-606, 1974.
5. Sherins, Richard J. et Loriaux, Lynn D.: Studies on the role of sex steroids in the feedback control of FSH concentration in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **36**: 886-893, 1973.
6. Faiman, C. et Winter, J.S.D.: The control of gonadotropin secretion in complete testicular feminization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **39**: 631-638, 1974.
7. Stewart-Bentley, M., Odell, W. et Horton, R.: The feedback control of luteinizing hormone in normal adult men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38**: 545-553, 1974.
8. Santen, R.J.: Is aromatization of testosterone to estradiol required for LH suppression in men? *J. Clin. Investigation*, **56**: 1555-63, 1975.

LOCALISATION IMMUNOHISTOCHIMIQUE D'UN NOUVEAU POLYPEPTIDE PANCRÉATIQUE

Georges PELLETIER, Rachel LECLERC et Romano PUVIANI [1]

Lors de purification d'insuline de poulet, Kimmel et coll. [1] ont trouvé un polypeptide de 36 acides aminés qu'ils ont nommé polypeptide pancréatique (PP). Par la suite, Lin et Chance [4] ont isolé à partir du pancréas de plusieurs mammifères dont l'homme, le bœuf, et le porc des polypeptides de 36 acides aminés très semblables à celui d'abord découvert chez le poulet. On possède actuellement peu d'information sur le rôle physiologique du PP. Chez le chien, le PP inhibe la sécrétion d'acide gastrique induite par la pentagastrine et produit un relâchement de la vésicule biliaire. Chez le poulet, à l'aide de techniques d'immunofluorescence, le PP a été localisé dans plusieurs cellules du pancréas exocrine et rarement dans les îlots de Langerhans [2]. Dans le pancréas humain, ce polypeptide a également été localisé par immunofluorescence: on le retrouve dans des cellules du pancréas exocrine aussi bien que dans des cellules des canaux excréteurs [3]. Quelques cellules positives se retrouvent occasionnellement dans les îlots de Langerhans. Cependant, le type de cellule responsable de la production du PP n'a pas encore été identifié. Dans le but d'obtenir plus de précision sur les cellules produisant le PP, nous avons poursuivi des études immunohistochimiques en microscopie photonique et électronique dans le pancréas du rat et de l'homme.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Des pancréas de rats mâles adultes de même que des fragments de pancréas humains furent utilisés pour les présentes études. Les pancréas de rats furent fixés par perfusion d'une solution de 4% de paraformaldéhyde dans un tampon cacodylate 0.1M (pH 7.4). Des fragments de pancréas humain obtenus lors d'interventions chirurgicales ou lors d'autopsies furent fixés par immersion durant 12 heures dans le même fixateur. Par la suite, ces tissus furent inclus dans la paraffine et l'Araldite.

L'antisérum contre le PP humain a été généreusement fourni par le docteur R.E. Chance (Lilly Research Laboratories, Indianapolis) et fut utilisé à une dilution de 1:300 à 1:2000. La technique d'immunoperoxydase décrite par Sternberger [7] implique l'application successive 1° d'un antisérum contre le PP produit chez le lapin, 2° d'un antisérum anti-gammaglobulines de lapin produit chez la chèvre et 3° du complexe soluble peroxydase-antiperoxydase (l'anticorps antiperoxydase étant produit chez le lapin). Par la suite, la peroxydase est révélée dans un milieu contenant du diaminobenzidine et du H_2O_2. Les témoins ont été effectués en utilisant un sérum de lapin normal ou de l'antisérum anti-PP préalablement immunoabsorbé avec un excès de PP bovin (10^{-5}M) qui présente une réaction croisée avec l'anticorps anti-PP humain. Il a déjà été démontré que les antisérums contre le PP ne présentent pas de réaction croisée avec les diverses hormones pancréatiques et gastrointestinales connues (Chance, communication personnelle).

RÉSULTATS

Chez le rat, les études d'immunoperoxydase en microscopie photonique ont démontré la présence de quelques cellules contenant le PP dans les îlots de Langerhans (Fig. 1). Ces cellules positives pour le PP sont généralement de petite taille et ont une forme allongée. Elles sont peu nombreuses et presque toujours situées à la périphérie des îlots. Dans le pancréas exocrine, on n'a pu déceler aucune cellule positive. Aucune réaction n'a été obtenue quand du sérum de lapin normal ou sérum anti-PP préalablement immunoabsorbé avec du PP bovin purifié ont été utilisés, établissant ainsi la spécificité de la réaction.

La même technique immunohistochimique appliquée à la microscopie électronique a également démontré la présence de quelques cellules positives pour le PP dans les îlots de Langerhans (Fig. 2). Tout comme les cellules à somatostatine, elles sont souvent placées dans une position intermédiaire entre les cellules A et les cellules B. Comme l'indique l'accumulation des molécules du compexe peroxydase-antiperoxydase, le PP est contenu dans des granules sécrétoires d'un diamètre d'environ 100-150 nm. À cause de leurs granules qui sont

[1] Groupe du Conseil de recherches médicales en endocrinologie moléculaire, au Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec, Canada G1V 4G2, à qui toute demande de tirés à part doit être adressée.

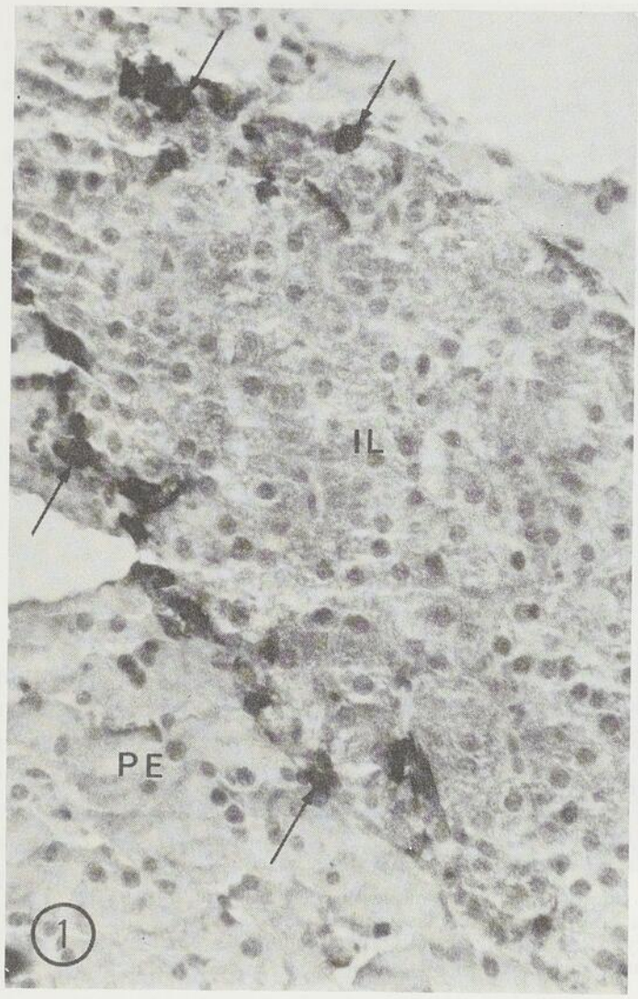


Fig. 1 — Localisation immunohistochimique du polypeptide pancréatique (PP) dans le pancréas de rat. Quelques cellules contenant le PP (→) sont présentes à la périphérie d'un îlot de Langerhans (IL). PE: pancréas exocrine. X 430.

plus petits que ceux des autres types cellulaires (cellules A, B et D) les cellules à PP peuvent être facilement identifiées.

Dans le pancréas humain, on a pu également identifier des cellules contenant le PP (Fig. 3). Elles sont présentes à la fois dans les îlots de Langerhans et dans le pancréas exocrine. Dans les îlots, elles sont peu abondantes. En effet, dans une section donnée, plusieurs îlots sont complètement négatifs alors que quelques-uns contiennent de une à trois cellules positives. Comme chez le rat, ces cellules sont généralement localisées à la périphérie de l'îlot. Dans le pancréas exocrine, on retrouve de façon constante des cellules positives dispersées ici et là dans tout le tissu. Des cellules contenant le PP sont également présentes dans les canaux excréteurs du pancréas. Sur les coupes-témoins, aucune réaction n'a pu être mise en évidence.

À l'échelle ultrastructurale, des résultats similaires à ceux du rat ont été obtenus. Les quelques cellules positives dans les îlots de Langerhans ont été identifiées par la présence du produit de réaction dans les granules sécrétoires. Le diamètre de ces granules contenant le PP se situe, tout comme chez le rat, entre 100 et 150 nm. Tous les autres types cellulaires (A, B et D) se sont révélés négatifs.

DISCUSSION

Les présentes observations ont permis d'établir que le PP est présent dans les îlots de Langerhans de l'homme et du rat. Ils confirment en outre de récents travaux qui ont démontré par des techniques d'immunofluorescence la présence de quelques cellules contenant le PP dans le pancréas endocrine de l'homme et du poulet [2-3]. Cette première localisation immunohistochimique à l'échelle ultrastructurale du PP a pu clairement démontrer que ce polypeptide est contenu dans les granules sécrétoires d'un type de cellules différents des cellules A, B et D. Ce type de cellules qui contient de nombreux granules de petite taille (100-150 nm) est très similaire chez l'homme et le rat et correspond très bien au quatrième type cellulaire déjà décrit par Munger chez l'homme [5]. À l'aide de sections ultrafines adjacentes à des sections épaisses ayant réagi positivement à la détection du PP, Larsson et coll. [2] ont déjà décrit dans le pancréas exocrine du poulet une cellule contenant possiblement du PP et caractérisée par la présence de granules sécrétoires de grande taille (environ 400 nm de diamètre). Il n'est pas possible pour le moment d'établir si ce type de cellule du pancréas de poulet pourrait correspondre au type de cellule identifié dans les îlots de Langerhans de l'homme et du rat.

En plus d'identifier un nouveau type de cellules dans le pancréas endocrine, ces études ont mené à une autre observation importante: la localisation du PP dans les granules de sécrétion. La présence de ce polypeptide dans la circulation générale [4, 6] et sa localisation dans des granules de sécrétion d'une cellule ayant les caractéristiques d'une cellule endocrinienne classique suggèrent très fortement que ce polypeptide pancréatique est réellement une hormone. Cependant, le rôle physiologique de cette hormone polypeptidique sur la sécrétion du pancréas endocrine et les diverses composantes du système gastro-intestinal doit encore être établi avec précision.

Résumé

Dans le but d'identifier le type de cellule responsable de la production d'un nouveau polypeptide pancréatique (PP), possiblement de type hormonal, nous avons étudié la localisation immunohistochimi-

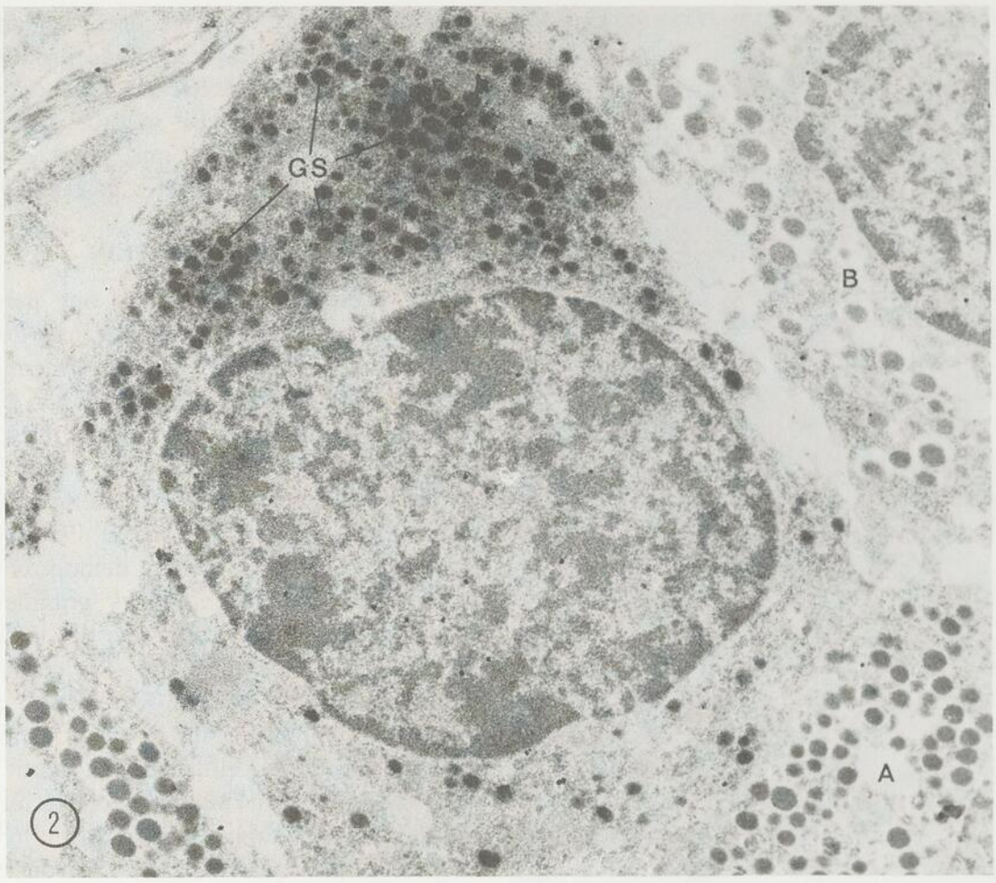


Fig. 2 — Localisation immunohistochimique en microscopie électronique du PP. La réaction positive due à l'accumulation des molécules du complexe peroxydase-antiperoxydase se rencontre dans les granules sécrétoires (GS) d'un type particulier de cellules contenant de petits granules. Les cellules A et B sont complètement négatives. X 20,000.

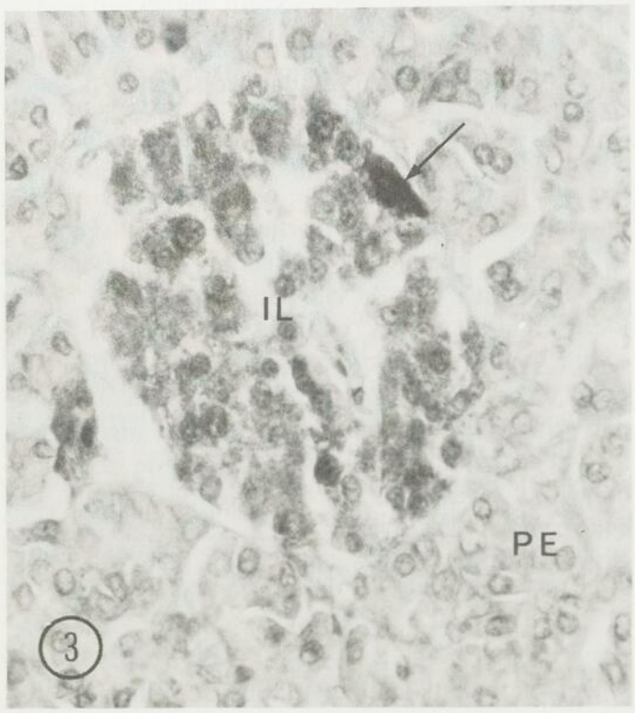


Fig. 3 — Localisation du PP dans le pancréas humain. Une réaction positive est présente dans un petit nombre de cellules (→) situées à la périphérie d'un îlot de Langerhans (IL). PE: pancréas exocrine. X 510.

que de ce polypeptide dans le pancréas de l'homme et du rat. Il a été démontré que le PP se localise dans les îlots de Langerhans chez les deux espèces et également dans le pancréas exocrine chez l'homme. Dans les îlots, les cellules positives sont peu nombreuses et caractérisées par la présence de petits granules de sécrétion d'un diamètre de 100-150 nm. La présence du PP dans une cellule de type endocrinien supporte l'hypothèse que ce polypeptide est réellement une hormone.

Summary

In order to clearly identify the cell type responsible for the production of the pancreatic polypeptide (PP), a newly postulated hormone, we have conducted an immunohistochemical detection of this peptide in the human and rat pancreas. It was shown that PP containing cells are located in the islets of Langerhans in both species and also in the exocrine tissue of the human pancreas. In the islets, the positive cells are very few in number and are characterized by the presence of small secretory granules of about 150 nm in diameter. The presence of PP in an endocrine cell type reinforces the hypothesis that this peptide is a hormone.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kimmel, J.R., Pollock, H.G. et Hazelwood, R.L.: A new polypeptide hormone. *Fed. Proc.*, **30**: 1318 (abs.), 1971.
2. Larsson, L.J., Sundler, F., Hakansson, F., Pollock, H.G. et Kimmel, J.R.: Localization of APP, a postulated new hormone to a pancreatic endocrine cell type. *Histochemistry*, **32**: 377-382, 1974.
3. Larsson, L.J., Sundler, F. et Hakansson, F.: Immunohistochemical localization of human pancreatic polypeptide (HPP) to a population of islet cells. *Cell Tiss. Res.*, **156**: 167-171, 1975.
4. Lin, T.W. et Chance, R.E.: Gastrointestinal actions of a new bovine pancreatic polypeptide (BPP). In "Endocrinology of the Gut", W.Y. Chey et F.P. Brooks, éd., pp. 143-145. C.B. Slack Inc., New Jersey, 1974.
5. Munger, R.L.: The biology of secretory tumors of the pancreatic islets. Dans "Hanbook of Physiology", vol. 1, Endocrine Pancreas, P.F. Steiner et N. Freinkel, éd., pp. 305-314. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1972.
6. Polak, J.M., Adrian, M.G., Bryand, S.R., Bloom, S.R., Heitz, P.H. et Pearse, A.G.E.: Pancreatic polypeptide in insulinomas, gastrinomas, vipomas and glucagonomas. *The Lancet*, **I**: 328-330, 1976.
7. Sternberger, L.A.: Immunocytochemistry. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, N.J., 1974.

LES LYMPHOCYTOTOXINES FROIDES CHEZ LES RECEVEURS DE GREFFE RÉNALE

Raynald ROY [1], Maurice ROBERT [1], Jean-Guy LACHANCE [2] et Fritz DAGUILLARD [1]

INTRODUCTION

Les receveurs de greffe rénale présentant des anticorps antilymphocytaires préformés sont généralement promis à un rejet de leur greffe [1]. Cela n'est cependant pas la règle puisqu'il existe de nombreux cas de patients, transplantés en dépit d'un cross-match positif et qui n'ont pas rejeté leur greffe [2]. D'autre part, la présence de plusieurs catégories d'allo-anticorps, les uns dirigés contre des cellules B, les autres contre des spécificités HLA (A, B, C) et qui auraient des influences différentes sur le devenir des greffes d'organe, les premiers pouvant avoir chez l'animal au moins, des propriétés facilitantes [3] et les seconds étant associés avec des réactions de rejet [4] doit être examinée dans la perspective de la meilleure tolérance de la greffe.

Dans ce travail, l'évolution de la greffe chez 21 receveurs a été étudiée en fonction de la présence de cytotoxines retrouvées avant et après transplantation, selon leurs caractéristiques, spécificité envers les lymphocytes T ou B, réactivité à 15°C et 37°C. Les résultats suggèrent que les allo-anticorps réactifs à froid et dirigés contre des suspensions riches en lymphocytes B sont associés avec une excellente fonction rénale, un an après la transplantation.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Vingt et un receveurs ayant subi la greffe d'un rein de cadavre, entre mai 74 et juin 75, présentant dans leur sérum des anticorps lymphocytotoxiques, sont étudiés.

L'activité lytique des sérums prélevés à intervalles réguliers, avant et après la greffe, est éprouvée par une méthode de microlymphocytotoxicité. Les sérums sont incubés une demi-heure, soit à 15°C, soit à 37°C, en présence de 2×10^3 lymphocytes périphériques isolés par sédimentation sur un gradient de Ficoll-Hypaque, issus d'un panel de 50 personnes couvrant l'ensemble des spécificités HLA (A, B, C) connues. 5 mm^3 de complément de lapin sélectionné non adsorbé sont ensuite ajoutés pour une incubation de 1 h à 37°C ou 2 h à 15°C. Si plus de 10% des cellules d'au moins un des donneurs du panel sont lysées par un sérum donné, celui-ci est alors considéré comme positif.

Les anticorps anti-HLA (A, B, C) d'un sérum sont éliminés par adsorption durant 2 h à 4°C sur un pool de plaquettes (4×10^9 plaquettes/50 mm^3 de sérum) provenant de 40 individus représentant l'ensemble des spécificités HLA (A, B, C) connues.

Les cultures mixtes de lymphocytes (MLC) sont pratiquées en microplaques (Falcon 3040) avec quatre puits par essai dans du milieu RPMI-1640 (Gibco) contenant 10% de sérum de veau fœtal décomplémenté (Gibco) et des antibiotiques (pénicilline et streptomycine), à raison de $0{,}2 \times 10^6$ cellules répondantes et $0{,}2 \times 10^6$ cellules stimulantes (irradiation 1000 Rads) sous un volume final de 0,2 cm^3 par puits. Après 120 h de culture à 37°C dans une étuve à CO_2, 20 $\mu Ci/cm^3$ de thymidine tritiée (Dickinson) sont ajoutés pour 24 h et la radioactivité incorporée mesurée dans un compteur bêta (Packard 3380) après récolte des cellules sur filtres à l'aide d'une machine semi-automatique (Skatron).

[1] Département d'immunologie, Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec, Canada G1V 4G2.

[2] Département de néphrologie, l'Hôtel-Dieu de Québec, Canada G1R 2J6.

Correspondance : Raynald Roy, M.Sc., Département d'immunologie, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boulevard Laurier, Québec, Canada G1V 4G2.

RÉSULTATS

Les 21 sérums étudiés sont divisés en trois groupes suivant leur réactivité en fonction de la température et suivant le caractère préformé ou non des cytotoxines qu'ils renferment (Tableau I). Le groupe I est formé par les sérums dont les cytotoxines sont révélées uniquement à 15°C et sont présentes aussi bien avant qu'après la greffe. Le groupe II définit les sérums dont les cytotoxines réagissent à 37°C, ainsi d'ailleurs qu'à 15°C, et sont présentes avant et après greffe. Dans le groupe III se rangent les sérums dont les cytotoxines sont révélées à 37°C (ainsi qu'à 15°C) mais survenues qu'après la transplantation.

TABLEAU I

ANTICORPS CYTOTOXIQUES ET SURVIE DES ALLOGREFFES RÉNALES

Groupes	*Nombre de patients*	*Lymphocytotoxines*			*Survie à 1 an*
		avant greffe	*après greffe*	*température*	
I	5	+	+	15°C	5
II	10	+	+	15°C, 37°C	6
III	6	−	+	15°C, 37°C	1

Tous les transplantés appartenant au groupe I présentent une excellente fonction rénale au-delà de un an. En revanche, pour les sujets des deux autres groupes, la survie du greffon après un an n'est pas assurée, d'autant moins si les cytotoxines actives à 37°C ne sont développées qu'à la suite de la transplantation (Tableau I). Il apparaît donc que la présence d'anticorps cytotoxiques uniquement à 15°C est associée à un bon pronostic de la survie de la greffe, alors que l'existence d'anticorps réagissant à 37°C augmente significativement le risque de rejet à un an (groupe I par rapport aux groupes II et III, $P < 0{,}1$; groupe I par rapport au groupe III, $P < 0{,}05$).

Les anticorps révélés à 15°C uniquement sont différents des anticorps révélés à 37°C. L'intensité de la lyse par les anticorps froids, pour une suspension donnée de lymphocytes, oscille entre 10 et 25% pour quatre d'entre eux, cette intensité pouvant aller jusqu'à 75% pour le cinquième sérum, alors que l'intensité de la lyse exercée par les « anticorps chauds » est toujours supérieure à 75%. Ces données font supposer que les sérums du groupe III contiennent essentiellement des anticorps antilymphocytaires recouvrant une ou plusieurs spécificités HLA (A, B, C) puisque l'adsorption de plusieurs d'entre eux sur des pools de plaquettes fait perdre toute activité à 37°C. Cela est particulièrement vrai pour quatre de ces sérums qui contiennent des anticorps dirigés contre au moins une spécificité HLA (A, B, C) appartenant au greffon et absente chez le receveur qu'on a pu éliminer après adsorption sur pool de plaquettes ou sur des lymphocytes cibles appropriés. Au contraire, l'adsorption dans les mêmes conditions des sérums du groupe I sur des pools de plaquettes ne permet pas d'éliminer leur activité cytotoxique révélée uniquement à 15°C, ce qui montre que ces anticorps ne sont pas des anticorps anti-HLA (A, B, C) classiques.

Le fait que les anticorps froids ne lysent qu'une partie des lymphocytes périphériques non séparés suggère que ceux-ci sont dirigés contre une sous-population cellulaire. L'utilisation de suspensions de cellules très enrichies en lymphocytes T obtenues après incubation à 37°C sur colonnes de fibres de nylon d'une part, et très enrichies en cellules non T (contenant des cellules B et des monocytes-macrophages), obtenues après, soit l'élimination des cellules formant spontanément des rosettes E avec les globules rouges de mouton, soit l'élution des cellules adhérant à la colonne de nylon d'autre part, a permis de montrer que les cytotoxines froides sont inactives sur les cellules T et lysent de 50% à 80% des cellules non-T. Cette observation est confirmée par le fait que l'adsorption de ces sérums sur des suspensions enrichies en cellules non-T appropriées fait perdre leur pouvoir cytotoxique à 15°C alors que l'adsorption sur des cellules T enrichies est sans effet. Par contre, les sérums des groupes II et III sont cytotoxiques pour ces deux types cellulaires, T et non-T.

L'étude de l'effet de l'un des sérums du groupe I sur plusieurs réactions lymphocytaires mixtes (MLC) bilatérales révèle une inhibition qui est fonction de la dilution du sérum utilisée avec un titre de 50% de l'ordre du 500^{-1} - 1000^{-1}. Lorsque les lymphocytes répondeurs et stimulants impliqués dans une MLC unilatérale sont séparément mis en présence du sérum, lavés, puis mis en culture, l'inhibition s'exerce alors préférentiellement sur les cellules stimulantes (Tableau II). Ce sérum n'exerce pas d'effet bloquant vis-à-vis de la réponse ou de la stimulation en MLC des lymphocytes du donneur de ce sérum (Tableau II).

DISCUSSION

Cette étude de 21 sérums contenant des allo-anticorps antilymphocytaires après transplantation de rein montre que ces anticorps peuvent être d'au moins deux types suivant qu'ils ne réagissent qu'à 15°C ou bien à 37°C.

Les anticorps chauds sont vraisemblablement des anticorps anti-HLA (A, B, C). En effet, ceux-ci

TABLEAU II

INHIBITION DE LA MLC UNILATÉRALE PAR LES CYTOTOXINES FROIDES

	Sérum	*Répondeurs*	*Stimulants*
donneur 1	AB	20706 (0)	16044 (0)
	P	20586 (0)	9067 (43,5)*
donneur 1**	AB	11099 (0)	7240 (0)
	P	9514 (14)	3489 (51,8)*
donneur 2	AB	21804 (0)	16970 (0)
	P	18923 (13,2)	5350 (68,5)*
donneur 3	AB	1292 (0)	1932 (0)
	P	1174 (9,4)	1846 (4,5)

Les chiffres entre parenthèses indiquent le pourcentage d'inhibition et l'astérisque les différences significatives. ** Le donneur 1 a été éprouvé dans deux expériences séparées. Le donneur de lymphocytes no 3 est le donneur du sérum P, contenant les cytotoxines froides. Résultats exprimés en cpm, moyenne de quatre exemplaires.

sont dirigés contre l'ensemble de la population des lymphocytes périphériques et ne manifestent pas de réactivité préférentielle vis-à-vis des cellules T ou des cellules non-T. De plus, il a été montré que des anticorps anti-HLA (A, B, C) qui sont facilement décelés à 37°C peuvent l'être aussi à 15°C en prolongeant la durée d'incubation [5]. Enfin, particulièrement dans le cas des sérums du groupe III, la présence d'anticorps spécifiques d'allotypes HLA (A, B, C) appartenant au donneur de rein ont pu être mis en évidence et éliminés par adsorption sur plaquettes ou leucocytes appropriés.

Au contraire, les anticorps froids diffèrent des précédents en présentant des caractéristiques inverses. Ces anticorps exercent leur pouvoir cytotoxique à 15°C et ne le peuvent pas à 37°C, ce qui pourrait indiquer qu'ils sont de faible avidité. Leur adsorption sur plaquettes qui retient les anticorps anti-HLA (A, B, C) ne permet pas d'éliminer leur activité lymphocytotoxique. De plus, il n'a pas été possible d'établir de corrélation avec les phénotypes HLA (A, B, C) du greffon. Cependant, ces anticorps sont vraisemblablement dirigés contre des allospécificités non encore élucidées puisqu'ils ne réagissent pas avec tous les individus. Enfin, sauf dans un cas, ces anticorps sont dirigés contre une sous-population des lymphocytes périphériques enrichie en cellules B et en monocytes-macrophages. Toutes ces caractéristiques permettent de bien distinguer les anticorps froids des anticorps chauds anti-HLA (A, B, C).

La présence d'anticorps froids, d'ailleurs préformés, est en corrélation positive avec la survie du greffon après un an, confirmant en cela des résultats récents [6, 7], alors que la présence d'anticorps chauds, préformés ou non, est associée avec des réactions irréversibles de rejet. Cette observation est renforcée chez les patients du groupe II dont certains présentent les deux types d'anticorps, chauds et froids, comme le montre l'adsorption sur plaquettes qui élimine les anticorps chauds tout en laissant les anticorps froids. Cette dualité permettrait alors d'expliquer que la tolérance du greffon est meilleure dans le groupe II que dans le groupe III où les anticorps froids sont inexistants.

Pour quatre des cinq sérums du groupe I, une lyse spécifique uniquement vis-à-vis de suspensions de cellules pratiquement dépourvues de cellules T et contenant de 40 à 80% de cellules appartenant à la lignée B et à la lignée monocytaire a pu être clairement établie. Il n'est pas encore possible de déterminer si ces anticorps froids sont dirigés contre des spécificités, présentes sur le greffon, équivalentes des antigènes Ia de la souris, contre des antigènes propres aux cellules B ou bien contre des antigènes propres aux monocytes. D'autre part, ces anticorps exercent un effet bloquant uniquement des cellules stimulantes des cellules T en MLC, précisément représentées par les cellules B et par les monocytes [8]. Cette propriété est à rapprocher de l'effet facilitant pour la greffe d'organe, exercé par des anticorps anti-B chez le rat [3, 9]. Cependant, le fait que l'un de ces sérums ait une spécificité cellulaire plus large, impliquant des cellules T, ne permet pas d'attribuer avec certitude un effet facilitant à ces cytotoxines froides: ce sérum peut contenir d'autres anticorps froids, ayant une spécificité T, par exemple des auto-anticorps induits par un stimulus viral, aux propriétés immunologiques différentes [10], ce qui n'est pas le cas du sérum froid considéré au Tableau II qui, en outre, ne bloque pas la stimulation en MLC des cellules autologues. Des anticorps froids analogues ont été étudiés qui pourraient aussi jouer un rôle facilitant: lorsque ces anticorps sont préformés comme ici, probablement à la suite d'immunisation par transfusions, ceux-ci vont de pair avec un bon fonctionnement du rein greffé [7] alors que si ces anticorps froids n'apparaissent qu'après la transplantation, leur existence est conjointe à des réactions de rejet [11].

Résumé

La présence de lymphocytotoxines froides révélées à 15°C uniquement et de lymphocytotoxines chaudes réagissant à 37°C a été recherchée dans le sérum de 21 receveurs d'une greffe de rein, avant et après transplantation. Trois groupes de sérums sont distingués: groupe I, sérums cytotoxiques à froid seulement, avant et après greffe; groupe II, sérums cytotoxiques à chaud, avant et après greffe; groupe III, sérums cytotoxiques à chaud, après greffe seulement. Tous les receveurs du premier groupe tolèrent bien leur greffon après un an. Au

contraire, les patients ayant des anticorps chauds rejettent leur greffe dans quatre cas sur dix (groupe II) et dans une plus grande proportion (cinq cas sur six) lorsque ces anticorps n'apparaissent qu'après transplantation (groupe III). Les cytotoxines froides qui bloquent les cellules stimulantes de la MLC unilatérale, réagissent préférentiellement avec une population de lymphocytes enrichie en cellules B. L'effet facilitant éventuel de ces anticorps est discuté.

Summary

Serial serum samples from 21 renal allograft recipients were screened for cold (15° C) and warm (37° C) cytotoxic antibodies before and/or after transplantation. Three groups of sera were distinguished: only cold cytotoxic sera (5) before and after grafting (group I); warm cytotoxic sera (10) before and after transplantation (group II); warm cytotoxic (6) after transplantation only (group III). At one year after transplantation, all patients of group I had functioning grafts, whereas four patients out of ten belonging to group II rejected their graft and only one out of six in group III had accepted his graft. In three patients with cold antibodies (group I) the cytotoxic activity was only present when enriched B lymphocytes were used. One of these three sera was tested further and showed a blocking activity to the stimulating cells involved in the MLR, but did not affect the responding cells. The possible enhancing effect of cold cytotoxic antibodies on graft survival is discussed.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Mme L. Bérubé et Mlle N. Cloutier de leur aide technique et Mme L. Simard pour le travail dactylographique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Patel, R. et Terasaki, P.I.: Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.*, **280**: 735-739, 1969.
2. Oliver, R.T.D., Sachs, J.A. et Festenstein, H.: A collaborative scheme for tissue typing and matching in renal transplantation. VI. Clinical relevance of HL-A matching in 349 cadaver renal transplants. *Transplant. Proc.*, **5**: 245-251, 1973.
3. Soulilou, J.P., Carpenter, C.B., d'Apice, A.J. et coll.: The role of non classical Fc receptor-associated, Ag-B antigens (Ia) in rat allograft enhancement. *J. Exp. Med.*, **143**: 405-421, 1976.
4. Morris, P.J., Williams, G.M., Hume, D.M. et coll.: Serotyping for homotransplantation. *Transplantation*, **6**: 392-399, 1968.
5. Mayer, S., Falkenrodt, A. et Tongio, M.M.: HL-A antibodies and cold lymphocytotoxins. *Tissue Antigens*, **4**: 387-394, 1974.
6. Klouda, P.T. et Jeannet, M.: Cold and warm antibodies and graft survival in kidney allograft recipients. *Lancet*, **i**: 876-878, 1976.
7. Ettinger, R.B., Opelz, G., Tarasaki, P.I. et coll.: Successful renal allografts across a positive cross-match for donor B lymphocyte alloantigens. *Lancet*, **ii**: 56-58, 1976.
8. Lohrman, H., Novikovs, L. et Gram, R.G. Jr: Stimulatory capacity of human T and B lymphocytes in the mixed leukocyte culture. *Nature*, **250**: 144-146, 1974.
9. Davies, D.A.L. et Alkins, B.J.: What abrogates heart transplant rejection in immunological enhancement? *Nature*, **247**: 294-297, 1974.
10. Naito, S., Mickey, M.R., Hirata, A. et coll.: Autolymphocytotoxins following immunization by pregnancy, transplantation and disease. *Tissue Antigens*, **1**: 219-218, 1976.
11. Ettinger, R.B., Terasaki, P.I., Ting, A. et coll.: Anti-B lymphocytotoxins in renal-allograft rejection. *N. Engl. J. Med.*, **295**: 305-309, 1976.

INFLUENCE DES MILIEUX TUBAIRE OU UTÉRIN SUR LE DÉVELOPPEMENT DES EMBRYONS DE LAPINS

M. TOURIGNY, R.D. LAMBERT et L. GUILBERT-BLANCHETTE [1]

INTRODUCTION

Certaines évidences suggèrent que chez plusieurs espèces dont l'homme, l'œuf fécondé demeure 2 ou 3 jours dans les trompes de Fallope avant d'être transporté à l'utérus où il s'implantera (Blandau 1969; Betteridge & Mitchell 1972; Croxatto et coll. 1972). Cette période tubaire s'avère nécessaire afin de synchroniser le développement de l'embryon avec la réceptivité de l'utérus pour la nidation (Coutinho 1975). Ainsi les résultats obtenus lors des transferts d'embryons de lapin de divers stades réalisés par Chang en 1950 montrent bien la dualité qui existe entre le milieu tubaire et le milieu utérin. En effet, la poursuite du développement des embryons se fait préférentiellement dans les trompes ou l'utérus selon que l'embryon est très jeune (stade de *pronucleus:* embryon à une cellule) ou plus âgé (blastocyste de 4 jours); de plus, on obtient un meilleur développement embryonnaire dans un tractus synchronisé avec l'âge de l'embryon transplanté (Chang, 1950; Chang, 1969). Ainsi, *in vitro,* les sécrétions tubaires post-ovulatoires constituent un meilleur milieu pour le développement des embryons que les sécrétions œstrales (pré-ovulatoires) (Kille et Hammer, 1973). Ces résultats *in vitro* sont en accord avec les transferts d'embryons *in vivo* dans les trompes de Fallope (Adams, 1973) à savoir que le milieu de phase lutéale semble meilleur pour le développement des embryons. Cependant des différences marquées existent quant au stade final atteint par l'embryon dans les milieux étudiés.

Ces résultats différentiels seraient imputables à la technique employée ou bien encore à l'âge initial des embryons utilisés: *pronucleus* lors des expériences *in vitro* (Kille et Hamner, 1973) et embryons de 2 à 4 cellules *in vivo* (Adams 1973). Pour tenter

[1] Pour fins de simplification le terme *pronucleus* désigne ici l'embryon fraîchement fécondé.

d'éclaircir ce point, nous avons réalisé des transferts *in vivo* de *pronucleus* dans les trompes de Fallope.

D'autre part, Chang (1950), a déjà suggéré que l'embryon au stade de *pronucleus* ou de deux cellules ne peut « survivre » dans le milieu utérin, quelle que soit la phase du cycle. Afin de préciser le rôle du milieu utérin sur la survie de l'embryon, nous avons effectué quelques expériences de transfert *in vivo* et de développement *in vitro* dans les sécrétions utérines.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. TRANSFERTS *IN VIVO*

A) *Dans les trompes de Fallope.*

On recueille le sémen des mâles à l'aide d'un vagin artificiel. Les éjaculats sont ensuite examinés au microscope à contraste de phase; ceux sélectionnés (nombre, motilité, minimum d'impuretés) sont mis ensemble, un peu de salin s'ajoutant parfois. On pratique ensuite une insémination artificielle (I.A.) chez deux lapines, chacune recevant un minimum de 1.8×10^8 spermatozoïdes. Les animaux inséminés, ayant déjà reçu 85 heures auparavant 150 U.I. de PMS-G (Pregnant mare serum-gonadotropin) I.M. (Sigma), reçoivent à ce moment 75 U.I. de HCG (Human Chorionic gonadotropin) I.V. (Ayerst). Dix-huit heures plus tard, ils sont sacrifiés, leurs trompes de Fallope prélevées, lavées chacune avec environ 1.5 ml de salin. Les embryons alors recueillis *(pronucleus)* sont introduits à l'aide d'une pipette Pasteur dans le pavillon des trompes de Fallope de deux autres lapines anesthésiées au Nembutal. Celles-ci sont du premier jour de pseudo-gestation (PSG) ou en œstrus. On s'est servi du HCG afin d'induire l'ovulation (75 U.I., I.V.). Une ligature à la jonction utéro-tubaire empêche les embryons de pénétrer dans l'utérus. Ces derniers animaux sont sacrifiés 72 heures plus tard, leurs trompes prélevées et lavées au salin. On détermine à ce moment le stade de développement des embryons par un examen sous microscope.

B) *Dans l'utérus.*

On récupère des *pronucleus* selon le processus déjà mentionné. Les morulas sont obtenues 3 jours après l'I.A. par le lavage des trompes et de l'utérus avec du salin (5 ml). Les deux lapines chez qui se fera le transfert sont en œstrus, premier jour de PSG (J1 ou 18 heures après HCG) ou J3 (72 heures après HCG). Elles sont anesthésiées au Nembutal; une petite incision à la jonction utéro-tubaire permet d'introduire la pipette dans l'utérus. On transfère chez le même animal des *pronucleus* dans une corne utérine et des morulas dans l'autre. Trois jours plus tard l'utérus est prélevé et lavé avec du salin. Les embryons ainsi élués sont alors comptés et examinés.

II. TRANSFERTS *IN VITRO*

On utilise des lapines pesant entre 4 et 5 kg. chez qui a été implantée une ampoule de Hamner et Williams (Hamner and Williams, 1963; 1965) reliée par des catéthers à l'utérus. Les sécrétions sont recueillies toutes les 24 heures de lapines en œstrus ($\approx$ 0.5 ml/jour), en J1-3 ($\approx$ 0.5 ml/jour), en J4-8 ($\approx$ 0.2 ml/jour) et en J17-20 ($\approx$ 0.3 ml/jour), et sériées pour les jours indiqués. On utilise à chaque expérience les sécrétions d'un cycle complet provenant d'un même animal (conservées à 4°C), qu'on dispose à ce moment dans un pétri selon la méthode décrite par Kille et Hamner (1973). Des *pronucleus* et des morulas, obtenus selon les méthodes déjà décrites, sont disposés dans chaque milieu de sécrétions utérines.

On utilise comme milieu témoin 0.2 ml de HBS (sérum de lapin, chauffé à 56°C pendant 30 minutes puis centrifugé à 1,000 $\times$ G). Les milieux sont ensuite placés à 37°C dans un incubateur équilibré au mélange gazeux. L'appréciation du stade de développement des embryons et leur mesure se fait quotidiennement sous microscope.

Tous les milieux servant au développement ou à la récupération des embryons sont équilibrés au CO_2 (5%), 0_2 (8%) et N_2 (87%).

RÉSULTATS

I. TRANSFERT AUX TROMPES DE FALLOPE

Le Tableau I nous présente les résultats comparatifs du transfert de *pronucleus* dans les trompes de Fallope du stade œstrus et de celui du premier jour de pseudo-gestation (PSG). En œstrus, 21% des embryons ne dépassent pas le stade de morula, 60% atteignent le stade de blastocyste sans expansion; un petit nombre franchissent ce stade et se rendent en expansion (19%). Les résultats obtenus au début de la PSG montrent que la majorité des embryons atteint le stade de blastocyste en expansion (59%), peu s'arrêtant aux stades plus précoces de morula (13%) et de blastocyste sans expansion (29%).

II. DÉVELOPPEMENT D'EMBRYONS DE LAPINS AUX STADES DE PRONUCLEUS ET MORULA DANS LES CORNES UTÉRINES DE LAPINES À DIVERS STADES DU CYCLE ŒSTRAL

Aucun embryon n'a pu être récupéré 3 jours après le transfert de *pronucleus* aux cornes utérines de

TABLEAU I

DÉVELOPPEMENT DE PRONUCLEUS (DE 18 HEURES) APRÈS TRANSFERT AUX TROMPES DE FALLOPE DE LA LAPINE EN ŒSTRUS ET AU PREMIER JOUR DE PSEUDO-GESTATION

Conditions de l'animal	*Nombre de lapines*	*Temps entre transfert et recouvrement (heures)*	*No. embryons*		*Stade de développement*		
			transférés	*recouvrés*	*Morula (%)*	*Blastocyste sans expansion (%)*	*Blastocyste avec expansion (%)*
Œstrus	5	72	87	58 (100%)	12 (21)	35 (60)	11 (19)
1er jour de pseudo-gestation	5	72	89	56 (100%)	7 (13)	16 (29)	33 (59)

N.B. — Le patron de développement dans les sécrétions utérines de pseudo-gestation est significativement différent ($P < 0.1\%$) de celui observé dans les sécrétions de la phase œstrale. Le développement jusqu'au stade de blastocyste avec expansion est également significativement différent ($P < 1\%$).

lapines en œstrus ni de celles du premier jour de PSG (Tableau II). Seulement 4 (11%), sur un total de 36, furent retrouvés chez les lapines au troisième jour de PSG. Quant aux morulas, aucun embryon transféré ne fut récupéré de lapines en œstrus, 13% seulement de celles du premier jour de PSG et environ 90% furent retrouvées chez celles du troisième jour de PSG.

TABLEAU II

DÉVELOPPEMENT D'EMBRYONS DE LAPINS AUX STADES DE PRONUCLEUS ET MORULA DANS LES CORNES UTÉRINES DE LAPINES À DIVERS STADES DU CYCLE ŒSTRAL

Conditions de la lapine	*No. de lapines*	*No. d'embryons*			
		Pronucleus transférés	*Embryons * recouvrés (%)*	*Morulas transférées*	*Embryons * recouvrés (%)*
Œstrus	3	34	0 (0)	18	0 (0)
Premier jour de pseudo-gestation	4	53	0 (0)	23	3 (13)
Troisième jour de pseudo-gestation	4	36	4 (11)	39	30 (77)

* : 72 heures après transfert.
N.B. — Pour chaque animal utilisé, on a transféré des morulas et des pronucleus dans les cornes utérines droite et gauche respectivement.

III. DÉVELOPPEMENT DES *PRONUCLEUS* DANS LES SÉCRÉTIONS UTÉRINES (Tableau III)

Dans le milieu témoin, le sérum de lapin, près des trois quarts des *pronucleus* atteignent ou dépassent le stade de 4 cellules, un bon nombre (16/43) se rendent même à 16 cellules. Les *pronucleus* incubés dans les sécrétions utérines œstrales ne progressent que très peu; seulement 5 embryons (11%) sur un total de 42 se sont clivés, de ceux-ci 2 n'ont atteint que le stade de 2 cellules, les 3 autres celui de 4 cellules. Les sécrétions utérines du 1er jour au 3e jour de PSG n'ont permis aucun clivage; tous les *pronucleus* ont dégénéré ou fragmenté. Quatorze embryons d'une cellule sur un total de 41 (34%), incubés dans les sécrétions utérines du 4e au 8e jour de PSG ont pu se développer. Parmi ceux-ci, 2 se sont rendus à 8 cellules, 10 à 4 cellules et 2 n'ont pas dépassé le stade 2 cellules. Enfin les sécrétions du 17e au 20e jour de PSG donnent des résultats assez comparables aux précédents (J4-J8). 14 embryons sur un total de 30 (36%) sont clivés, de ce nombre 4 sont demeurés à 2 cellules, 7 ont atteint 4 cellules (14%) et 3 se sont clivés jusqu'à 8 cellules (7%).

IV. DÉVELOPPEMENT DE MORULAS DE LAPINS DANS LES SÉCRÉTIONS UTÉRINES

Dans cette série d'expérience, le diamètre des blastocystes était mesuré et comparé pour les divers milieux (Tableau IV). Dans, le HBS (témoin), 62% des blastocystes ont atteint un diamètre égal ou supérieur à 0.2 mm, 50% l'ont atteint dans les sécrétions du 4e au 8e jour de PSG, 44% dans celles de J17-J20 (Tableau IV).

Les sécrétions utérines œstrales possèdent le plus faible taux d'expansion soit 38%.

DISCUSSION

TRANSFERT DE PRONUCLEUS AUX TROMPES DE FALLOPE

Au cours d'expériences de transfert d'embryons d'un jour dans les trompes de Fallope de lapines en œstrus, un faible taux de récupération (14.9%) fut obtenu (Chang, 1950). Le bon développement des quelques embryons recouvrés par Chang prouve que le milieu tubaire pré-ovulaire peut supporter la croissance embryonnaire. Par ailleurs, lors de transferts au 3e jour de pseudo-gestation (PSG), un déve-

TABLEAU III

DÉVELOPPEMENT D'EMBRYONS D'UNE CELLULE
DANS LES SÉCRÉTIONS UTÉRINES DE LAPINES

Milieux	*No. exp.*	*No. de pronucleus (100%)*	*Embryons ayant dégénéré ou fragmenté*	*No. d'embryons au développement normal*					
				Tot.	P	*Stade atteint*			
						2C	*4C*	*8C*	*16C*
			No. (%)	*No. (%)*					
HBS	5	43	12 (28)	31 (72)	—	0	4	11	16
Œstrale	5	47	42 (89)	5 (11)	< .001	2	3	0	0
J1-J3	5	50	50 (100)	0 (—)	< .001	0	0	0	0
J4-J8	5	41	27 (66)	14 (34)	< .001	2	10	2	0
J17-J20	5	39	25 (64)	14 (36)	< .01	4	7	3	0

HBS: sérum (chauffé à 56° C pour 30 min.) de lapin — P: déterminé par le chi carré — C: cellules.
J1-J3: du premier au troisième jour après HCG (LH)
J4-J8: du quatrième au huitième jour après HCG
J17-J20: du dix-septième au vingtième jour après HCG.

TABLEAU IV

DÉVELOPPEMENT DE MORULAS DE LAPINS
DANS LES SÉCRÉTIONS UTÉRINES DE LAPINS

Milieux	*No. exp.*	*No. tot. de morulas*	*< 0.2 mm (%)*	*Blastocystes en expansion (mm)*				
				0.2-0.3	*0.3-0.4*	*> 0.4*	*Tot. (%)*	P
HBS	4	21	8 (38)	11	2	0	13 (62)	—
Œstrales	4	21	13 (62)	8	2	0	8 (38)	N.S.
J1-J3	4	23	13 (57)	6	3	1	10 (43)	N.S.
J4-J8	4	26	13 (50)	11	2	0	13 (50)	N.S.
J17-J20	4	25	14 (56)	11	0	0	11 (44)	N.S.

HBS, P: Même signification qu'au Tableau III
*: Mesure du diamètre après 48 heures d'incubation *in vitro*
J1-J3, J4-J8, J17-J20: Voir Tableau III.

loppement similaire à celui déjà observé en œstrus est noté, mais le taux de récupération s'accroît considérablement pour parvenir à 66% (Chang, 1950). Ces résultats indiquent clairement que le faible taux de recouvrement noté chez les lapines en œstrus est imputable à la réception ou au transport de l'embryon.

Ce n'est qu'en 1973 qu'Adams devait réexaminer ces données. Après transfert d'embryons de 2 à 4 cellules dans les trompes de Fallope en œstrus, 85% ont atteint le stade de morula, 15% d'entre eux se rendant au stade blastocyste en expansion. Au premier jour de PSG, tous les embryons atteignent le stade de morula, 80% d'entre elles poursuivent leur développement jusqu'au stade de blastocyste en expansion. *In vitro,* les pronucleus incubés par Kille et Hamner (1973) dans les sécrétions tubaires œstrales n'atteignent le stade de morula que dans 41% des cas, très peu (8%) le dépassant; en pseudogestation (2e au 9e jour de PSG) la plupart des embryons atteignent le stade de blastocyste en expansion. Nos résultats de transfert *in vivo* (Tableau I), utilisant des pronucleus, (embryons au stade d'une cellule), confirment ceux déjà obtenus par Adams (1973). Ainsi, l'origine des différences observées entre *in vivo* (Adams 1973) et *in vitro* (Kille et Hamner 1973) serait imputable à la technique utilisée et non pas à l'âge initial des embryons transférés. De plus, nos travaux confirment ceux déjà publiés par Adams (1973) et Kille et Hamner (1973), à savoir que le développement embryonnaire montre des résultats différentiels pour des sécrétions tubaires des diverses phases du cycle. Ceci suggère une meilleur compatibilité entre les sécrétions post-ovulatoires et le développement embryonnaire.

SORT DU PRONUCLEUS EN MILIEU UTÉRIN

En plus de cette synchronisation entre l'âge embryonnaire et le milieu tubaire, le temps du passage tubaire s'avère aussi un facteur déterminant pour la survie ultérieure de l'embryon. On a en effet montré que la jonction utéro-tubaire empêche l'entrée trop rapide de l'embryon dans l'utérus (David, 1969), ce dernier s'avérant hostile pour les premiers stades du développement embryonnaire; la suppression chirurgicale de cette jonction diminue d'ailleurs significativement le taux d'implantation (David, 1969). L'utilisation de la technique de transfert de *pronucleus* dans l'utérus de lapin, ceci correspondant à une suppression artificielle du passage tubaire, le confirme: nous avons en effet démontré (Tableau II) que la majorité des embryons sont introuvables au moment du recouvrement. Pour expliciter cette faible récupération des embryons on

peut invoquer soit la résorption par l'utérus, soit l'expulsion par les contractions utérines auxquelles s'additionnent le flot de sécrétions utérines.

Nous avons obtenu confirmation du rejet des embryons lors d'une expérience, où l'on fit deux ligatures, une première à la jonction utéro-vaginale et une seconde à l'incision permettant l'entrée de la pipette. Cette procédure nous a permis de récupérer tous les *pronucleus* transférés trois jours plus tôt; tous ces embryons étaient cependant dans un état avancé de dégénérescence. D'autre part, on a souvent retrouvé dans l'utérus lors de la récupération, des ovules intacts et non fécondés. Ces deux faits suggèrent fortement l'expulsion des pronucleus de l'utérus. Ils ne permettent cependant ni d'infirmer ni de confirmer la résorption des embryons. Nous avons répété la technique qui vient d'être décrite, et cette fois, la récupération eut lieu huit jours après le transfert. Dans ce cas aucun embryon ne peut être recouvré. Étant donné que le développement des morulas dans ces utérus ligaturés semble normal, nos résultats supportent l'hypothèse voulant que, en plus du rejet, l'élimination des *pronucleus* soit causée par la résorption de ceux-ci. Ceci fut confirmé lors de l'incubation *in vitro* de pronucleus dans les sécrétions utérines (Tableau III): tous les embryons dégénèrent ce qui illustre bien l'incompatibilité entre le pronucleus et un tel milieu.

SORT DES MORULAS EN MILIEU UTÉRIN

Chang (1950) transféra également des embryons de deux jours (32 cellules) dans des utérus de 1er jour de PSG; seulement 13.5% purent être récupérés. Le Tableau II nous présente des résultats comparables: des embryons de 3 jours (morula) ne sont pas retenus dans l'utérus de phase œstrale (0%) ou du 1er jour de pseudo-gestation (13%). Cependant des morulas incubées *in vitro* dans les sécrétions utérines correspondantes, (Tableau IV), œstrales et J1-J3, obtiennent un bon taux de développement montrant ainsi la bonne compatibilité existant entre la morula et les sécrétions utérines, tout le contraire de ce qui fut obtenu avec les *pronucleus.* Donc, nos résultats supportent fortement l'hypothèse que des facteurs physiques de contractions, d'absence de rétention et de flot de sécrétions seraient responsables de la perte des morulas en œstrus et au 1er jour de pseudo-gestation.

IMPORTANCE DE LA SYNCHRONISATION EMBRYON-VOIE GÉNITALE

Le développement à terme des blastocystes transférés est optimal lorsque l'âge de l'embryon et le temps écoulé depuis l'ovulation sont égaux (synchronisation) (Chang, 1950). En effet près de 80% des morulas transférées aux utérus du 3e jour de PSG ont pu être récupérées (Tableau II); les sécrétions utérines de cette période (J4-J8), sont, elles aussi, favorables au développement des morulas (Tableau IV). De plus, l'effet des sécrétions utérines en fonction de deux stades embryonnaires, le *pronucleus* (Tableau III) et la morula (Tableau IV) démontrent la différence qualitative existant entre les sécrétions utérines et tubaires, et renforcent l'importance de la synchronisation entre l'âge embryonnaire et le stade du tractus. Ceci illustre que les relations entre l'embryon et son milieu ont évolué avec la différenciation cellulaire; les sécrétions utérines ne permettent pas le développement des *pronucleus* alors qu'elles assument celui des morulas. À la lumière de ces résultats, on peut se questionner sur l'origine des différences existant entre la récupération des *pronucleus* et celle des morulas pour la période du 3e jour de PSG. *Les conditions de contractions et de sécrétions utérines, similaires dans les 2 cas, ne peuvent être invoquées.* Il faut alors se questionner sur ce que pourrait apporter la synchronisation entre la morula et l'utérus du 3e jour de PSG. En J3, bénéficiant de contractions utérines de plus faible amplitude que dans les périodes précédentes (œstrus et J1) (Ruckebusch, 1975) auxquelles se joint un flot de sécrétions moins important (matériel et méthode), la dimension de la morula, supérieure à celle du *pronucleus,* ne lui aurait-elle pas permis de demeurer *in utero ?* D'autre part, la présence d'un messager embryonnaire, phénomène nécessitant tant la maturité embryonnaire de la morula que la réceptivité spécifique de l'utérus de J3, ne pourrait-elle pas expliquer cette rétention ? Les travaux de Chang (1950) nous suggèrent cette dernière voie: celui-ci avait en effet observé que des blastocystes de 4 jours ne pouvaient poursuivre leur développement dans un utérus du 6e jour de PSG. Cependant, fait à noter, des blastocystes de 6 jours pouvaient s'implanter dans un utérus du 4e jour de PSG. Pour expliciter ces faits, on avait alors invoqué une impossibilité du blastocyste de 4 jours de stimuler adéquatement la muqueuse utérine, au moment où celle-ci est réceptive et où elle peut répondre par la formation déciduale. Ainsi supposait-on la présence d'une « substance érosive » ou encore la stimulation mécanique d'une muqueuse réceptive par l'embryon. Cette synchronisation entre l'âge embryonnaire et le stade du tractus, tant nécessaire au développement embryonnaire, ne se manifesterait-elle pas par la spécificité de messages réciproques « embryon-utérus », provoquant ainsi l'adaptation parfaite de l'utérus aux besoins évolutifs de l'em-

bryon ?... Ce champ ouvre des horizons de recherche; il faudrait préciser les sites d'action hormonaux et leurs conséquences embryonnaires et utérines ainsi que l'influence réciproque que s'appliquent l'embryon et l'utérus. D'autre part, comme le suggère ce travail, l'accélération du passage tubaire constituerait certes un bon contraceptif en désynchronisant l'embryon et le tractus permettant ainsi l'entrée d'un embryon plus jeune dans un utérus qui s'avère hostile aux premiers stades embryonnaires.

Résumé

L'influence du milieu tubaire ou utérin sur le développement *in vivo* ou *in vitro* des embryons de lapins fut étudiée en fonction du cycle œstral. Lorsque des embryons d'un jour (1 cellule) sont transférés aux trompes de Fallope, on observe un meilleur développement si l'animal receveur est en période post-ovulatoire plutôt qu'en période pré-ovulatoire. On ne retrouve pas pareille similitude lorsque les transferts se font dans l'utérus. Ce dernier milieu semble extrêmement nocif envers les embryons d'une cellule alors qu'il supporte très bien le développement des morulas. Peu des pronucléus transférés purent être recouvrés en œstrus (0%), au premier jour de pseudogestation (0%) ou au troisième jour de pseudogestation (11%). Dans les mêmes conditions de transfert à l'utérus, aucune des morulas transférées ne fut recouvrée de lapines en œstrus, quelques-unes (13%) de lapines du premier jour de pseudogestation; cependant au troisième jour de pseudogestation le taux de récupération des morulas transférées s'accroît considérablement (77%). Ces résultats sont interprétés en fonction de la synchronisation « âge de l'embryon-phase du cycle œstral » qui doit exister pour que l'embryon ne soit expulsé des voies génitales.

Summary

The effect of tubal or uterine milieu on the rabbit embryo development (*in vivo* or *in vitro*) was studied. For that purpose, 1-day embryos (1 cell) were transferred to the oviduct. We observed a better development when the recipient was in early pseudopregnancy than in preovulation. Pronuclei were also transferred to the uterine; this last milieu was extremely nocive towards the one-cell embryos, while it supported well the development of morulas. Very few of the transferred pronuclei could be recovered from recipients in estrus (0%), at the first day of pseudopregnancy (0%) or at the third day postovulation (11%). Under the same experimental conditions none of the transferred morulas could be recovered from the recipients in estrus and a few (13%) the first day post-ovulation; however, at the third day of pseudopregnancy the level of recovery was considerably higher (77% of the transferred morulas) than in the two other groups of animals. Those results were discussed in terms of the synchronization embryo-recipient.

REMERCIEMENTS

Nous désirons exprimer notre gratitude au Conseil de recherches médicales, subvention MA-5449, et au Conseil de la recherche en santé du Québec, dossier No 750006, pour leur support financier.

BIBLIOGRAPHIE

Adams, C.E. (1973): The development of rabbit eggs in the ligated oviduct after re-transfer to recepient rabbits. *J. Embryol. Exp. Morph.*, **29**: 133-144.

Betteridge, K.J. et Mitchell, D. (1972): Retention of ova by Fallopian tubes in mares. *J. Reprod. Fert.*, **31**: 515.

Blandau, R.J. (1969): Gamete transport-comparative aspects. In The mammalian oviduct. Hafez & Blandeau, éd. The University of Chicago Press, 129-162.

Chang, M.C. (1950): Development and fate of transferred rabbit ova or blastocyst in relation to the ovulation time of recepients. *J. Exp. Zool.*, **114**: 197-216.

Chang, M.C. et Pickworth, S. (1969): Egg transfer in the laboratory animal. In The mammalian oviduct. Hafez & Blandau, éd. The University of Chicago Press, 389-405.

Coutinho, E.M. (1972): Interference with ovum transport: implication for fertility control. In Ovum transport and fertility regulation. W.H.O. Symposium, San Antonio, Texas, 544-556.

Croxatto, H.B. et coll. (1972): Studies on the duration of egg transport in the human oviduct; I. The time interval between ovulation and egg recovery from the uterus in normal woman. *Fertil. Steril.*, **23**: 447-458.

David, A., Brackett, B.G. et Gracia, C.R. (1969): Effects of microsurgical removal of the rabbit utero-tubal jonction. *Fertil. Steril.*, **20**: 250-257.

Hamner, C.E. et Williams, W.L. (1963): Effects of the female reproductive tract on sperm metabolism in the rabbit and fowl. *J. Reprod. Fert.*, **5**: 143-150.

Hamner, C.E. et Williams, W.L. (1965): Composition of rabbit oviductal secretion. *Fertil. Steril.*, **16**: 170-176.

Kille, J.W. et Hamner, C.E. (1973): The influence of oviductal fluid on the development of one cell rabbit embryo *in vitro*. *J. Reprod. Fert.*, **35**: 415-423.

Ruckebusch, Y. (1975): Relationship between the electrical activity of the oviduct and the uterus of the rabbit *in vitro*. *J. Reprod. Fert.*, **45**: 73-82.

MESURE DU RÉCEPTEUR DES ANDROGÈNES DANS LE CYTOSOL DE LA PROSTATE DU RAT INTACT : VALIDATION D'UN ESSAI PAR ÉCHANGE AVEC LA MÉTHYLTRIÉNOLONE [1]

Roland R. TREMBLAY, D.Sc. [2], My Anh HO-KIM, M.Sc. [3], Romain DUBOIS, B.Sc. [4] et Jean Y. DUBÉ, D.Sc. [2]

L'utilité de la méthyltriénolone, stéroïde anabolisant, dans la mesure du récepteur cytoplasmique des androgènes est bien établie depuis le travail original de Bonne et Raynaud en 1975 [1]. Ces auteurs ont ultérieurement déterminé un ensemble de conditions permettant l'emploi de la méthyltriénolone dans la détermination du nombre de sites récepteurs dans la prostate du rat intact et dans une (1) prostate humaine hyperplasique [2]. Notre groupe s'est par ailleurs intéressé à des études comparatives de spécificité de la liaison du stéroïde dans les prostates du rat de l'homme [3] et finalement nous avons analysé les caractéristiques de la liaison de l'hormone, chez 4 espèces animales différentes, dans des tissus soumis à l'action des androgènes [4]. L'objet du présent travail a consisté dans la validation de certains points d'importance majeure dans l'essai par échange avec la méthyltriénolone en utilisant tantôt des préparations de récepteurs cytosoliques inoccupés, libérés de l'hormone endogène par castration, tantôt des récepteurs occupés parce que l'animal était gardé intact ou que les sites de liaison préalablement inoccupés étaient saturés « in vitro » par l'addition d'hormone non marquée.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Stéroïdes

La [6,7-^{3}H] méthyltriénolone * (58 Ci/mmole) et la méthyltriénolone non marquées furent synthétisées dans les laboratoires Roussel-Uclaf, Paris, et gracieusement mis à notre disposition par le docteur Jean-Pierre Raynaud. La [1,2-^{3}H] dihydrotestostérone (44 Ci/mmole) fut obtenue de la compagnie New England Nuclear, Boston. Les deux stéroïdes radioactifs furent purifiés par chromatographie avant leur utilisation. La dihydrotestostérone, l'androstanediol et l'œstradiol non marqués furent achetés de la compagnie Sigma.

Animaux

Des rats mâles adultes de souche Sprague-Dawley et dont le poids a varié entre 250 et 280 g furent utilisés intacts ou 24 heures après castration sous anesthésie à l'éther.

PRÉPARATION DU CYTOSOL

Immédiatement après le sacrifice des animaux, la prostate fut prélevée, déposée sur glace et homogénéisée à l'aide d'un Polytron PT-10 dans 5 volumes de tampon Tris-HCl 0.01 M, à pH 7.4, contenant 0.1 mM d'EDTA et 0.5 mM de dithiothréitol. Le surnageant cellulaire ou cytosol fut obtenu en centrifugeant l'homogénat à 30,000 x g pendant 30 minutes. La quantité de protéines par ml de cytosol fut mesurée par la méthode de Lowry [5].

MESURE DE LA LIAISON DE LA MÉTHYLTRIÉNOLONE (MT) AU RÉCEPTEUR CYTOSOLIQUE DE LA PROSTATE

Des volumes de 0.2 ml de cytosol prostatique furent incubés à différentes températures et à des intervalles de temps variables, allant même jusqu'à 72 heures, avec 100,000 cpm de ^{3}H-MT. Au terme de l'incubation, la MT liée au récepteur fut déterminée, tel que décrit précédemment [6], par la technique du charbon (5%) enrobé de dextran (0.5%) et de γ-globuline bovine (1%). À 200 microlitres de cytosol, 100 microlitres de la solution de charbon sont ajoutés et le mélange est agité au « Vortex » pendant 5 secondes. La suspension repose par la suite pendant 7 minutes sur de la glace et on centrifuge finalement le mélange à 2000 tpm pen-

[1] Travail subventionné par un octroi du Conseil de recherches médicales du Canada (MT-4780).

[2] Professeur au département de médecine, Faculté de médecine, Université Laval.

[3] Assistante de recherche.

[4] Stagiaire de recherche du Conseil de la recherche médicale du Canada.

Tirés à part : Roland R. Tremblay, Laboratoire d'endocrinologie et métabolisme, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy, Québec, Canada G1V 4G2.

* *Terminologie :* Méthyltriénolone = 17β-hydroxy-17α-méthyl-estra-4,9,11-trien-3-one = R 1881 = MT. Dihydrotestostérone = 17β-hydroxy-5α-androstan-3-one = androstanolone = DHT. Androstanediol = 5α-androstan-3α-17β-diol. Estradiol = 1,3,5 (10)-estratriene-3,17β-diol. = E_2.

dant 5 minutes. Une partie aliquote du surnageant est prélevée dans des fioles et la radioactivité est déterminée dans un scintillateur liquide Mark II de la compagnie Nuclear Chicago. Des incubations parallèles contenant un excès de MT non marquée (100 fois) furent réalisées dans le but de mesurer la liaison non spécifique.

ANALYSE SUR GRADIENT DE DENSITÉ DE SUCROSE

Des volumes de 0.25 ml du cytosol prostatique furent incubés avec de la méthyltriénolone marquée et non marquée à O°C pendant 4 heures. Au terme de l'incubation, les surnageants furent traités avec ½ volume d'une suspension de γ-globuline (1%), dextran (0.5%) et de charbon de bois (5%) pendant 10 minutes pour enlever les hormones libres. Après centrifugation à 2000 tpm pendant 5 minutes, des parties aliquotes de 0.2 ml du surnageant furent déposées sur des gradients linéaires de sucrose de 5 à 20% et contenant 10% de glycérol. La centrifugation des tubes fut effectuée à 43,000 tpm avec un rotor SW-56 dans une ultracentrifuge Spinco L2-65B pendant 18 heures. De la γ-globuline de bœuf (7S) et de l'albumine sérique de bœuf (4.6S) furent utilisées comme marqueurs du coefficient de sédimentation des protéines du cytosol. Les fractions des gradients furent recueillies par un trou percé au fond du tube et la radioactivité fut mesurée en scintillation liquide dans le mélange standard toluene PPO-POPOP.

RÉSULTATS

1. *Liaison de la méthyltriénolone (MT) dans le cytosol de la prostate en fonction du temps d'incubation.*

Telle qu'illustrée sur la Fig. 1, la liaison spécifique de la ^{3}H-MT est optimale après 2 heures d'incubation à 0°C chez l'animal castré depuis 24 heures; cette liaison au récepteur s'avère stable pour une période d'observation de 8 heures. Par ailleurs, lorsque des conditions d'incubation similaires sont appliquées au cytosol prostatique de l'animal intact, la liaison initiale, i-e, au cours des 2 premières heures, est peu importante, mais elle augmente progressivement en fonction du temps pour atteindre un plateau entre 48 et 72 heures d'incubation. C'est une situation où l'échange entre la ^{3}H-MT et les hormones endogènes fixées sur le récepteur cytosolique est pour le moins négligeable. L'élévation de la température d'incubation à 15°C en fonction du temps ne contribue pas à améliorer de façon significative l'échange après 24 et 30 heures; bien au contraire, l'abaissement discret de la liaison après 30 heures d'incubation pourrait traduire une certaine détérioration du récepteur.

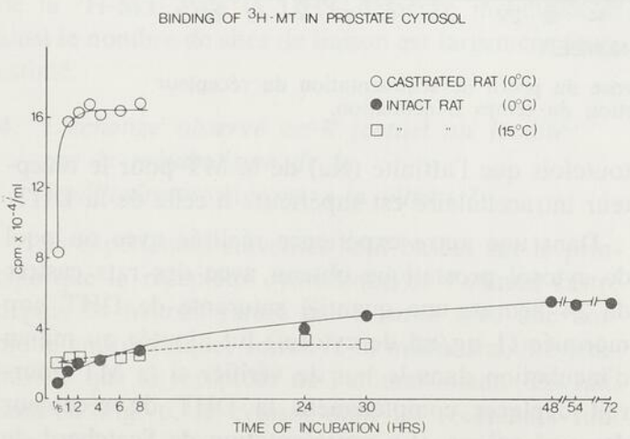


Fig. 1 — Liaison spécifique de la ^{3}H-méthyltriénolone (MT) en fonction du temps d'incubation au récepteur des androgènes dans le cytosol de la prostate du rat intact et castré.

L'importance d'une longue période d'incubation est bien démontrée dans la Fig. 2 où 2 courbes de saturation avec la méthyltriénolone effectuées à 0°C mais avec des temps d'incubation de 4 et 72 heures sont comparées par l'analyse de Scatchard [7]. La

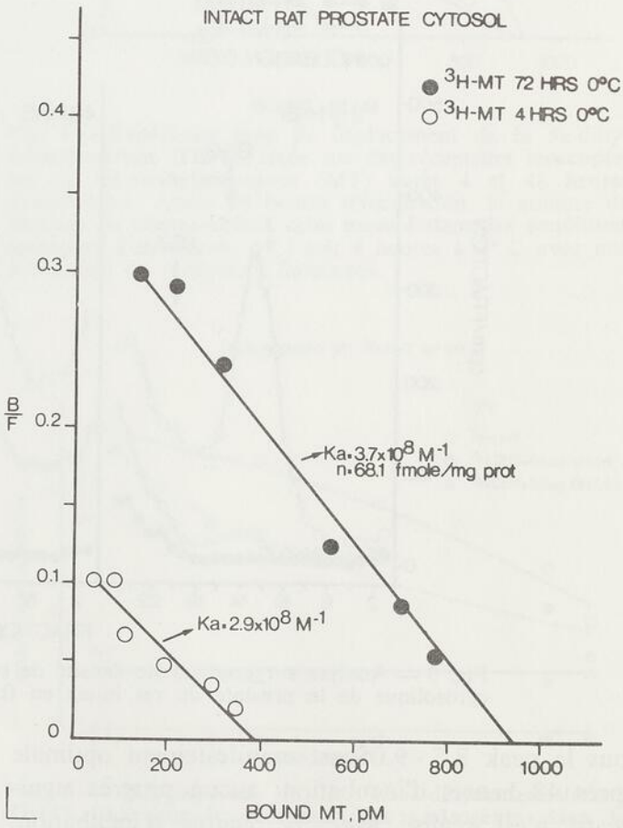


Fig. 2 — Représentation par la méthode de Scatchard de deux courbes de saturation du récepteur des androgènes avec la méthyltriénolone (MT) où le facteur temps d'échange ou d'incubation constitue la seule variable; les constantes d'affinité (Ka) sont semblables mais le nombre de sites (n) est différent.

pente des 2 droites permet le calcul de constantes d'affinité (Ka) de l'hormone pour son récepteur qui sont similaires, mais le nombre de sites de liaison est nettement sous-estimé lorsque la période d'incubation est fixée à 4 heures; nous verrons ultérieurement que la valeur de 68 fmole/mg de protéine obtenue après 72 heures d'incubation est sans doute conforme à la réalité chez l'animal intact.

2. *Conformation et spécificité de liaison du récepteur cytosolique des androgènes après différents temps d'incubation à 0°C.*

Après 2½, 48 et 72 heures d'incubation de la ^{3}H-MT avec le cytosol de prostate de rat intact, le récepteur des androgènes conserve une configuration lui permettant de migrer dans la région 8.5 - 9.0S du gradient linéaire de sucrose (Fig. 3). La surface

3. *La méthyltriénolone peut-elle se fixer, au cours d'une période d'échange de 48 heures, sur un récepteur cytosolique saturé « in vitro » par la 5α-dihydrotestostérone ?*

La mesure du nombre de sites de liaison des androgènes s'effectue généralement chez le rat castré depuis 24 heures alors qu'une incubation de 4 heures du cytosol avec la 5α-dihydrotestostérone marquée, à concentration saturante, s'avère optimale à 4°C. Dans le but de vérifier si la DHT et la MT permettaient des estimés comparables du nombre de sites de liaison dans la prostate du rat castré, la représentation de Scatchard de 2 courbes de saturation réalisées avec le même pool de cytosol nous montre dans la Fig. 4 qu'effectivement le nombre de sites calculés est de l'ordre de 100 fmole/mg de protéine. La pente de chacune des droites indique

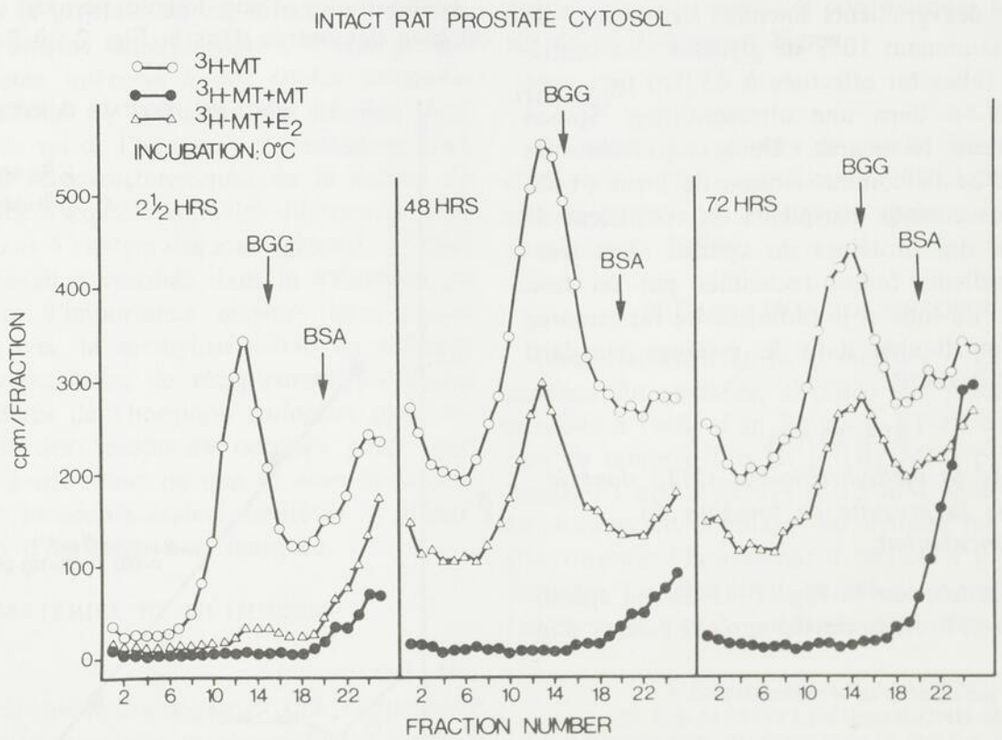


Fig. 3 — Analyse sur gradient de densité de sucrose du profil de sédimentation du récepteur cytosolique de la prostate du rat intact en fonction du temps d'incubation.

sous le peak 8.5 - 9.0S est manifestement optimale après 48 heures d'incubation; aucun progrès significatif n'est réalisé avec 72 heures d'incubation. L'addition de MT non marquée au milieu d'incubation entraîne une disparition complète des peaks 8.5 - 9.0S alors que l'œstradiol-17β (E_2) sature partiellement ces mêmes peaks de liaison de la ^{3}H-MT. Ainsi donc est démontrée la stabilité du récepteur cytosolique des androgènes dans la prostate du rat intact au cours de longues périodes d'incubation à 0°C.

toutefois que l'affinité (Ka) de la MT pour le récepteur intracellulaire est supérieure à celle de la DHT.

Dans une autre expérience réalisée avec un pool de cytosol prostatique obtenu avec des rats castrés de 24 heures, une quantité saturante de DHT non marquée (1 ng/ml de cytosol) fut ajoutée au milieu d'incubation dans le but de vérifier si la MT pourrait déplacer complètement la DHT du récepteur des androgènes. La représentation de Scatchard de 3 courbes de liaison (Fig. 5) nous indique qu'après 48 heures d'incubation avec ^{3}H-MT, l'échange est

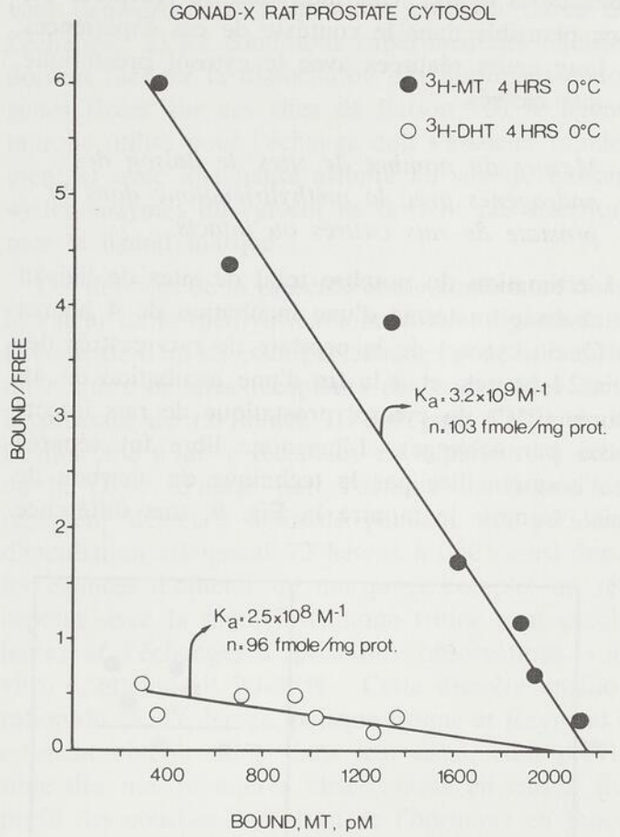


Fig. 4 — Représentation par la méthode de Scatchard de deux courbes de saturation du récepteur des androgènes réalisées respectivement avec la méthyltriénolone (MT) et la 5α-dihydrotestostérone (DHT). Animaux castrés depuis 24 heures. Les deux ligands permettent des estimés comparables du nombre de sites (n) de liaison dans le cytosol, mais les constantes d'affinité (Ka) calculées sont différentes.

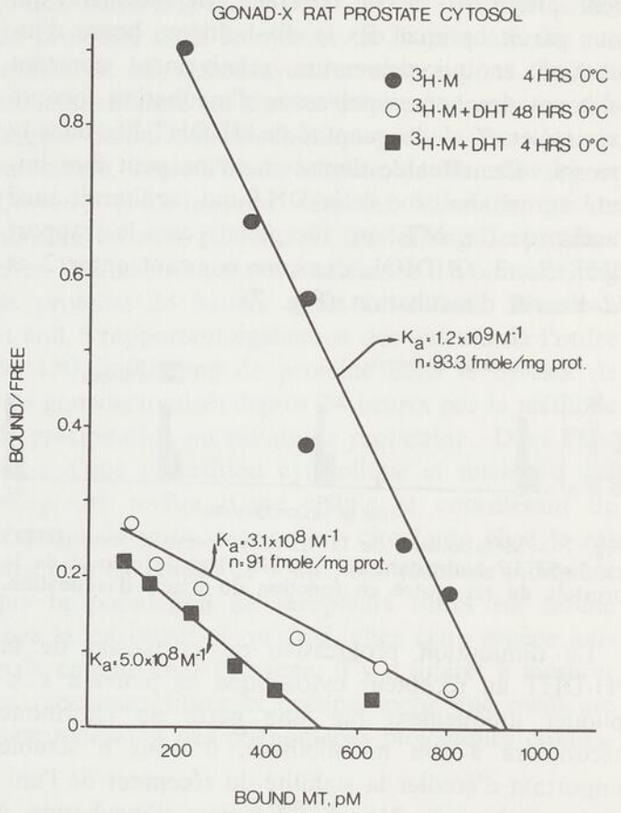


Fig. 5 — Expérience type de déplacement de la 5α-dihydrotestostérone (DHT), fixée sur des récepteurs inoccupés, par la 3H-méthyltriénolone (MT) après 4 et 48 heures d'incubation. Après 48 heures d'incubation, le nombre de sites (n) est comparable à celui mesuré dans des conditions optimales d'incubation (●) soit 4 heures à 0° C avec une population de récepteurs inoccupés.

complet et on retrouve dans ces conditions (cercles blancs sur la figure) un nombre de sites (91 fmole/mg de protéine) comparable à celui obtenu dans des conditions standards d'incubation, 4 heures à 0°C, soit 93 fmole/mg de protéine. La droite correspondant aux carrés sur la présente figure confirme qu'au cours de courtes périodes d'incubation, l'échange de la 3H-MT avce la DHT demeure incomplet et ainsi le nombre de sites de liaison est largement sous-estimé.

4. *L'échange observé est-il factuel ou facilité par le métabolisme de la 5α-dihydrotestostérone « in vitro » ?*

Les expériences suivantes sont basées sur le principe que le récepteur cytosolique de l'animal castré depuis 24 heures, saturé par la suite avec une hormone androgénique, conserve la même stabilité temporelle que le récepteur de l'animal intact. En fait, dans la Fig. 6, le cytosol dont les récepteurs sont inoccupés est d'abord incubé pendant 4 heures à 0°C avec une quantité saturante de 3H-DHT (500,000 cpm/ml); la liaison de l'hormone au récep-

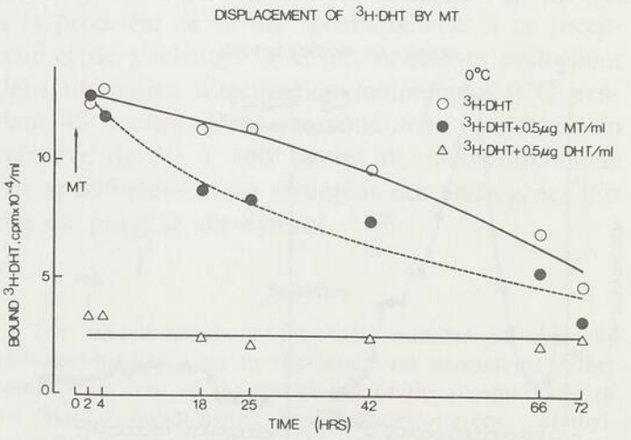


Fig. 6 — Déplacement de la 3H-5α-dihydrotestostérone (DHT) fixée sur le récepteur des androgènes dans le cytosol de la prostate du rat castré par la méthyltriénolone (MT) non marquée; la période d'incubation a varié entre 2 et 72 heures. Les triangles représentent la liaison non spécifique de l'hormone.

teur est donc optimale, tel qu'indiqué par les cercles blancs. Elle diminue toutefois de façon significative et progressive pendant la période d'observation de 72 heures. L'addition de 0.5 μg de MT/ml de cytosol au milieu d'incubation entraîne un déplace-

ment progressif de la ^{3}H-DHT, déplacement qui nous paraît optimal dès la dix-huitième heure d'incubation et qui demeurera relativement constant au cours des heures suivantes d'incubation lorsque exprimé en % de la quantité de ^{3}H-DHT liée dans le cytosol. Cet effet de déplacement ne peut être imputé au métabolisme de la DHT qui faciliterait ainsi l'accès de la MT au récepteur, car le rapport DHT/5α, 3α/β DIOL demeure constant entre 2 et 72 heures d'incubation (Fig. 7).

Fig. 7 — Métabolisme de la ^{3}H-dihydrotestostérone (DHT) en 5α-3α/3β androstanediol (DIOL) dans le cytosol de la prostate du rat castré en fonction du temps d'incubation.

La diminution progressive de la liaison de la ^{3}H-DHT au récepteur cytosolique ne pouvant s'expliquer uniquement par une perte de l'hormone secondaire à son métabolisme, il nous a semblé important d'étudier la stabilité du récepteur de l'animal castré après 2½ et 72 heures d'incubation à 0°C. Pour éviter les inconvénients reliés à l'utilisation de la DHT, nous lui avons substitué de la ^{3}H-MT dont la stabilité est bien reconnue [1], pour la caractérisation du récepteur sur gradient de sucrose. Tel qu'illustré dans la section gauche de la Fig. 8, le « peak » 8.5 - 9.0S, saturable par un

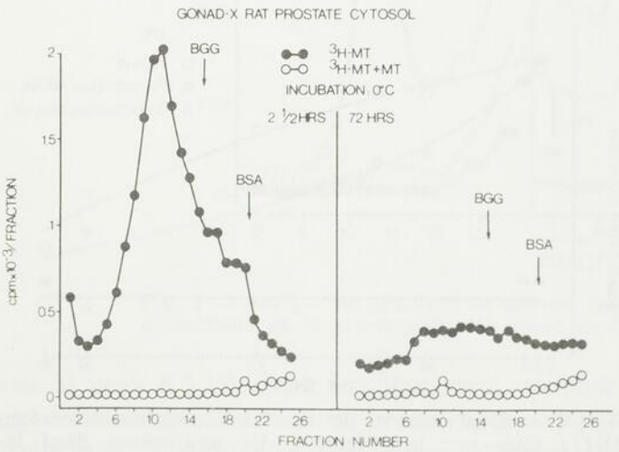


Fig. 8 — Analyse sur gradient de densité de sucrose du profil de sédimentation du récepteur cytosolique de la prostate du rat castré marqué à la méthyltriénolone (MT). Après 72 heures d'incubation, il y a évidence d'une dégradation importante du récepteur.

excès d'hormone non marquée, corrobore de façon élégante nos observations antérieures [4]. Un effondrement de ce peak, toujours saturable par un excès de MT non marquée, est observable dans la section droite de la figure. Une altération du récepteur est donc plausible dans le contexte de ces expériences au long cours réalisées avec le cytosol prostatique de rats castrés.

5. *Mesure du nombre de sites de liaison des androgènes avec la méthyltriénolone dans la prostate de rats castrés ou intacts.*

L'estimation du nombre total de sites de liaison fut réalisée au terme d'une incubation de 4 heures (0°C) du cytosol de la prostate de rats castrés depuis 24 heures, et à la fin d'une incubation de 48 heures (0°C) du cytosol prostatique de rats intacts (essai par échange). L'hormone libre fut séparée de l'hormone liée par la technique du charbon de bois. Comme le montre la Fig. 9, une différence

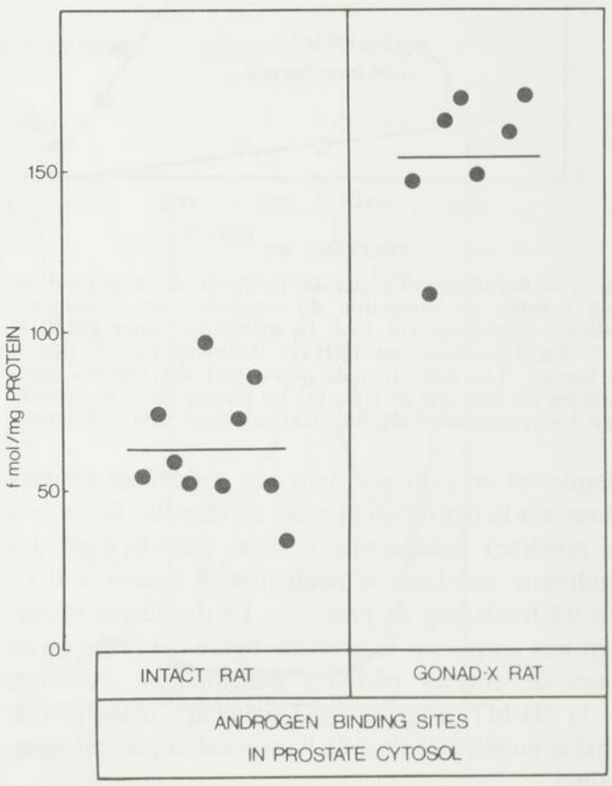


Fig. 9 — Nombre de sites de liaison des récepteurs androgéniques dans le cytosol de la prostate de rats intacts ou castrés depuis 24 heures.

significative est observée entre le nombre de sites de liaison des animaux intacts et castrés.

DISCUSSION

Comme le mentionnent Bonne et Raynaud [2] (1976), un certain nombre de critères doivent être rencontrés pour qu'un essai par échange permette la mesure du nombre de sites de liaison total dans un tissu cible d'un animal intact: 1) ces sites doi-

vent demeurer stables pendant toute la durée de l'échange; 2) les conditions expérimentales choisies doivent faciliter la dissociation des hormones endogènes fixées sur ces sites de liaison; 3) le ligand marqué utilisé pour l'échange doit s'associer rapidement et avec une haute affinité au site de liaison; 4) les enzymes du cytosol ne doivent pas transformer le ligand marqué.

Les données de la présente étude confirment donc la valeur de la méthyltriénolone comme ligand dans le contexte d'un tel essai par échange pour la mesure du nombre de sites récepteurs des androgènes dans la prostate du rat intact. D'une part, l'affinité de la molécule pour le récepteur est supérieure à celle de la DHT; d'autre part l'activité de liaison du récepteur demeure optimale pendant des périodes d'incubation atteignant 72 heures à 0°C; ainsi donc les chances d'obtenir un marquage complet du récepteur avec la méthyltriénolone tritiée sont excellentes et l'échange, d'après nos observations « in vitro », atteindrait 90-95%. Cette discrète amélioration du % d'échange, puisque Bonne et Raynaud [2] estiment obtenir 80% dans leur essai, était prévisible dès nos premières observations en raison du profil des courbes de liaison de l'hormone en fonction du temps aux températures de 0 et 15°C. Les analyses sur gradient de sucrose confirment de plus que la macromolécule marquée avec la méthyltriénolone correspond bien au récepteur 8.5 - 9.0S des androgènes dans la prostate.

Si nous avons voulu renforcer ces conclusions en marquant le récepteur à l'aide de la 5α-dihydrotestostérone tritiée et en déplaçant cette dernière par la méthyltriénolone non marquée, nous avons parallèlement soulevé certaines interrogations puisque la protéine du cytosol prostatique d'un animal castré depuis 24 heures n'a pas la même activité de liaison dans le milieu d'incubation que celle du cytosol d'un animal intact. L'absence d'hormone endogène dans les heures suivant la castration et le métabolisme intense de la dihydrotestostérone « in vitro » à 4°C offrent sans doute une explication rationnelle pour le profil décroissant de la liaison de ^{3}H-DHT en fonction du temps. Il y a toutefois une dimension nouvelle qui est proposée par les résultats de l'analyse sur gradient de sucrose, à savoir que le récepteur de la prostate de l'animal castré n'a pas la même stabilité que celui de l'animal intact, ces récepteurs étant soumis à des conditions analogues d'incubation.

Les bases de l'essai par échange avec la méthyltriénolone nous paraissant bien établies, il y a lieu de se demander si le nombre de sites récepteurs totaux mesurés par cet essai (50 à 100 fmoles/mg de protéine) dans le cytosol de la prostate de rats intacts est en accord avec les observations d'autres auteurs. Malgré un dossier impressionnant sur différents paramètres biochimiques de la prostate du rat castré, seule l'étude récente de Bruchovsky et Craven [8] confirme nos résultats à savoir que le nombre de sites part de 65 fmoles/mg de protéine chez l'animal intact pour atteindre 174 fmoles/mg de protéine 24 heures après castration. Blondeau et coll. [9] rapportent également des valeurs de l'ordre de 150 fmoles/mg de protéine dans le cytosol de rats gonadectomisés depuis 24 heures par la méthode de précipitation au sulfate de protamine. Dans l'optique d'une répartition cytosolique et nucléaire des récepteurs totaux d'une cellule et considérant de plus que la testostérone libre circulante chez le rat intact est de l'ordre de 1 nM, nos résultats indiquent que la population de récepteurs libres est infime chez le rat intact et qu'ainsi, chez cette espèce animale comme chez l'homme, il y a intérêt à mesurer les récepteurs libres et occupés pour une meilleure compréhension des phénomènes biologiques étudiés.

Résumé

La mesure du nombre total de sites de liaison des androgènes dans le cytosol de la prostate de rats intacts est complexe en raison des problèmes de stabilité du récepteur et du ligand naturel, la 5α-dihydrotestostérone. La méthyltriénolone, stéroïde anabolisant qui ne se métabolise pas « in vitro », a la propriété de se lier spécifiquement à ce récepteur et de s'échanger avec les hormones endogènes dans un milieu d'incubation maintenu à 0°C pendant 48 heures. Dans ces conditions optimales, on retrouve de 50 à 100 fmoles de méthyltriénolone liée spécifiquement au récepteur des androgènes par mg de protéine du cytosol.

Summary

The measurement of the total number of cytosolic androgen-binding sites in the intact rat prostate is rather complex because of the unstability of the receptor and of the natural radio ligand 5α-dihydrotestosterone. Methyltrienolone, an anabolic steroid which is not metabolized *in vitro*, binds specifically to androgen receptors and displaces (exchange assay) the endogeneous hormones in the incubation medium whose temperature is maintained at 0° C during 48 hours. In these optimal conditions, 50-100 fmoles of methyltrienolone specifically bound to the androgen receptor per mg of cytosolic protein are found in intact rats.

REMERCIEMENTS

Nous adressons nos plus sincères remerciements à Madame Jocelyne Ouellette pour la préparation de ce manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bonne, C. et Raynaud, J.P.: Methyltrienolone, a specific ligand for cellular androgen receptors. *Steroids*, **26:** no 2, 277-232, août 1975.
2. Bonne, C. et Raynaud, J.P.: Assay of androgen binding sites by exchange with methyltrienolone. *Steroids*, **27:** no 4, 497-508, avril 1976.
3. Dubé, J.Y., Chapdelaine, P., Tremblay, R.R., Bonne, C. et Raynaud, J.P.: Comparative binding specificity of methyltrienolone in human and rat prostate. *Hormone Research* (accepté pour publication).
4. Dubé, J.Y., Tremblay, R.R. et Chapdelaine, P.: Binding of methyltrienolone to various androgen-dependent and androgen-responsive-tissues in four animal species. *Hormone Research* (accepté pour publication).
5. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. et Randall, J.R.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193:** 265-275, 1951.
6. Dubé, J.Y., Tremblay, R.R. et Coulonval, L.: Spécificité de la liaison de la 5α-dihydrotestostérone dans le cytosol de la prostate humaine hyperplasique. *L'Union Médicale du Canada*, **105:** 379-384, mars 1976.
7. Scatchard, G.: The attractions of proteins for small ions and molecules. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **51:** 660-672, 1949.
8. Bruchovsky, N. et Craven, S.: Prostatic involution: effect on androgen receptors and intracellular androgen transport. *Biochem. Biophysical Res. Commu.*, **62:** no 4, 837-843, 1975.
9. Blondeau, J.P., Corpechot, C., Le Goascogne, C., Bruieu, E.E. et Robel, P.: Androgen receptors in the rat ventral prostate and their hormonal control. *Vitamins and Hormones*, **33:** 319-345, 1975.

présentations cliniques

SIALOGRAPHIE : INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE DES CLICHÉS POST-ÉVACUATION DANS LES SIALITES INFECTIEUSES ET LES SIALOSES AUTO-IMMUNES

E. Michel AZOUZ, F.R.C.P.(C) [1]

Presque toutes les publications sur la sialographie insistent sur les clichés en remplissage mais très peu [4, 6] s'attardent sur la phase d'évacuation. L'examen radiologique des glandes salivaires du point de vue fonctionnel nécessite l'étude de l'élimination du produit de contraste et les clichés post-évacuation sont complémentaires aux films de remplissage de sialographie.

TECHNIQUE

Après la réalisation des clichés sans préparation et le repérage de l'orifice, on procède à la dilatation et au cathétérisme du canal. On injecte en moyenne 1 cc de produit de contraste pour la glande parotide normale et 0.7 cc pour la glande sous-maxillaire. L'injection est arrêtée, dès qu'elle devient douloureuse. Dans notre Centre Hospitalier, on utilise la canule « occlusive » de Rabinov * qui, une fois insérée dans le canal salivaire, empêche le reflux du produit de contraste dans la bouche. La canule est reliée à un cathéter en matière plastique et l'injection se fait dans un système clos pour que toute la quantité injectée y soit gardée.

Si les clichés de remplissage (Fig. 1) et le panogramme [1] sont satisfaisants, la canule est retirée et le patient est autorisé à se rincer la bouche à l'eau. Ceci est suivi immédiatement par la prise de clichés d'évacuation « spontanée » de la glande (Fig. 2).

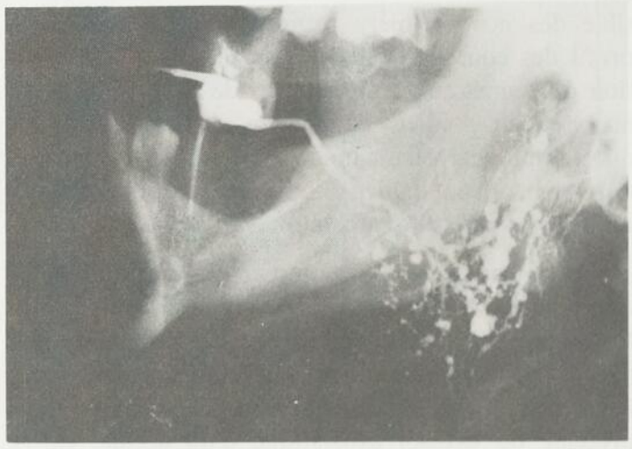


Fig. 1 — Parotidite infectieuse chronique droite chez une femme de 55 ans. Cliché de profil, en remplissage.

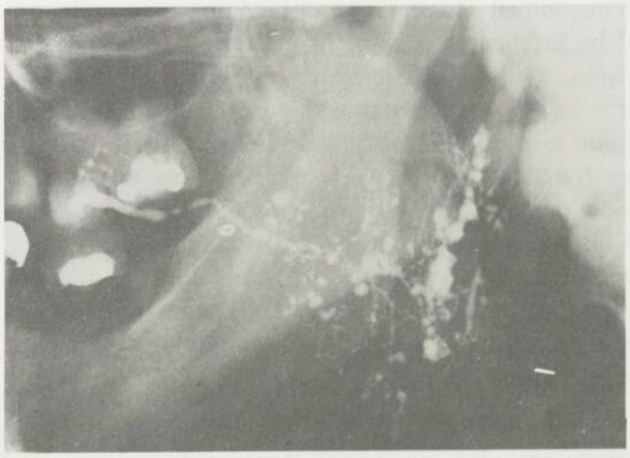


Fig. 2 — Evacuation spontanée immédiate de la même glande que sur la Fig. 1.

[1] Radiologiste, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec, Qué., Canada G1V 4G2.

* Cook, Scarborough, Ontario, Canada.

Après cette étape, on donne au patient un citron à sucer ou manger et vingt minutes après, on prend les films post-sialogogue. Ces derniers constituent donc l'évacuation « provoquée » (Fig. 3). On ex-

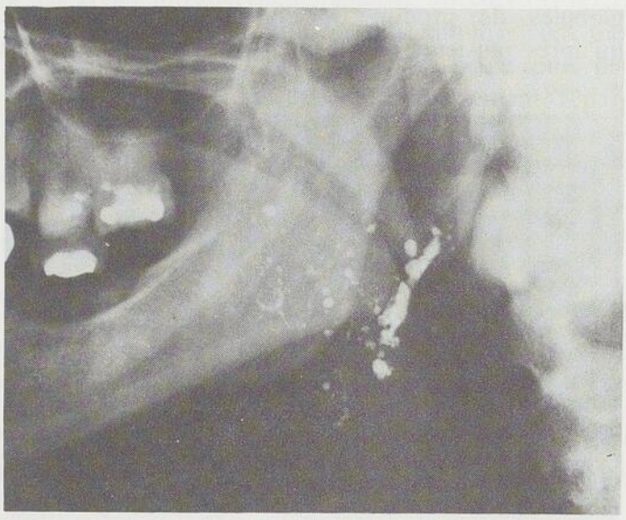


Fig. 3 — Evacuation provoquée: cliché de profil, 20 minutes postcitron. Même glande que sur les Fig. 1 et 2. Les résidus de produit de contraste représentent de multiples abcès intra-parenchymateux. Le système canalaire, qui est d'ailleurs normal, est totalement vidé.

pose un cliché de face et un autre de profil comme incidences de routine pour chaque évacuation. D'autres incidences sont utilisées si nécessaire, après vérification fluoroscopique, par exemple le cliché de profil avec rayon angulé.

Il ne faut pas se servir d'un produit de contraste hydrosoluble, car celui-ci s'évacue instantanément de la glande dès que la canule est retirée [4]. On utilise le Lipiodol Ultra Fluid ** qui donne un contraste bien adéquat sur les films de remplissage, qui n'est pas irritant et qui permet aussi l'étude de l'évacuation en deux temps, de la glande salivaire.

MATÉRIEL

Cette méthode a été rigoureusement suivie chez 47 patients pour lesquels on a pratiqué 58 sialographies. Les 11 sialographies doubles ont été pour deux cas des contrôles de la même glande post-chirurgie et neuf fois des études de deux glandes surtout pour la recherche de la bilatéralité ou de l'atteinte parotide et sous-maxillaire dans les maladies auto-immunes.

ÉVACUATION D'UNE GLANDE NORMALE

Dans la littérature, je n'ai pas trouvé de données précises quant au temps normal d'élimination du produit de contraste. D'après nos cas, une glande salivaire normale retient une certaine quantité de Lipiodol sur les films de l'évacuation spontanée immédiate. Par contre, le système canalaire se vide totalement en moins de vingt minutes post-citron. Si l'on voit sur les films post-évacuation un parenchymogramme persistant, ceci est dû à une certaine acinisation durant le remplissage et n'est pas pathologique en soi. Cette évacuation plutôt rapide n'est pas du tout étonnante, car il est prouvé qu'une glande majeure (parotide ou sous-maxillaire), sécrète de 25 à 30 cc de salive/heure, si elle est stimulée de façon continue [6].

S'il persiste une ou des cavités remplies de produit de contraste, ceci est nettement pathologique, même si ces cavités sont très petites.

Aussi, dans une glande normale et avec une bonne technique, il ne doit pas y avoir de produit extravasé. L'évacuation doit se faire uniquement par le canal principal et son ostium.

La diffusion iatrogénique, provoquée par hyperpression à l'injection est ordinairement facile à reconnaître au moment de l'examen, car elle est douloureuse et la réaction du patient le prouve. Toutefois, en utilisant la technique de canulation « occlusive » du canal de Sténon ou de Wharton, telle que décrite plus haut, il faut être prudent et ne pas injecter plus de 1 cc de Lipiodol, sans contrôle fluoroscopique. Sinon, on s'expose à une acinisation excessive qui est aussi indésirable qu'une inondation alvéolaire en bronchographie. Aussi, si l'injection est trop poussée, il peut y avoir une rupture cellulaire et une diffusion du produit de contraste qui voilerait les structures que l'on veut étudier. Parfois, on est en présence d'importantes dilatations canalaires et canaliculaires ou de cavités intra-parenchymateuses, qui pour être bien démontrées, demandent jusqu'à 3 cc de produit de contraste. L'injection doit quand même être toujours lente et contrôlée.

Les images pathologiques qu'on peut avoir sur un film post-évacuation sont décrites dans le Tableau I.

ÉVACUATION RETARDÉE

Un simple retard d'évacuation ne traduit en général qu'un trouble fonctionnel. C'est l'hyposialie ou l'asialie, comme par exemple celle provoquée par certains anti-dépresseurs [4]. À cause de la diminution ou de l'absence de salive, l'évacuation du Lipiodol est retardée. Dans ces cas les canaux sont normaux sur les films en remplissage et le parenchymogramme est homogène.

Dans les cas de syndrome de Sjögren avec xérostomie, il faut bien sûr s'attendre à avoir un retard

** Huile éthiodée, Norme Denver. Laboratoires Denver (Canada), Limitée. Toronto, Canada M6N 2H9.

TABLEAU I

ÉTUDE DES CLICHÉS POSTÉVACUATION DE SIALOGRAPHIE

	Observation sialographique	*Signification clinico-pathologique*
1	Evacuation retardée mais par ailleurs normale	Hyposialie ou asialie (médicamenteuse ?)
2	Dilatation des canaux excréteurs	1—Lithiase 2—Sialodochite chronique 3—Sténoses cicatricielles
3	Sialectasies périphériques diffuses dans le parenchyme: a) punctiformes b) globulaires c) cavitaires	Collagénose (dans la plupart des cas)
4	Cavités intra-parenchymateuses de grosseur inégale	Zones abcédées de sialadénite
5	Diffusion avec étalement progressif du Lipiodol	1—Iatrogénique ? 2—Collagénose destructive 3—Sialadénite ou sialodochite 4—Tumeur maligne

d'évacuation puisque la sécheresse de la bouche est due à une hyposialie. Toutefois, ceci est accompagné d'autres signes plus caractéristiques qui sont décrits plus loin.

DILATATION DES CANAUX

Si l'évacuation retardée est accompagnée de dilatation des canaux principaux, il y a un obstacle mécanique à l'excrétion. Il s'agit le plus souvent d'un calcul. La mobilité d'un calcul peut être démontrée par sa position différente sur les films-retards comparés aux clichés de remplissage. Parfois, il peut même s'agir d'un clapet avec rétention complète du Lipiodol injecté. Une sialodochite chronique ou des sténoses cicatricielles peuvent donner l'image de dilatations canalaires irrégulières.

SIALOSES AUTO-IMMUNES

Ce groupe englobe plusieurs entités cliniques et pathologiques qui affectent les glandes salivaires. La parotidite récurrente de l'enfant et celle de l'adulte, la maladie de Mikulicz et le syndrome de Sjögren en font partie [6]. Récemment nous avons observé aussi trois exemples sialographiques typiques: deux dans la sclérodermie et un dans la mononucléose infectieuse. Le groupe fascinant des atteintes auto-immunes présente un aspect sialographique considéré maintenant comme caractéristique. En effet, il y a de petites ectasies kystiques diffuses des canaux périphériques de la glande. Morphologiquement, ces ectasies peuvent être classifiées en trois types, selon leur grosseur: ponctué, globulaire ou cavitaire. Dans une glande salivaire atteinte, une seule forme est présente à la fois. Les ectasies ponctuées et globulaires, qui sont les plus fréquentes, sont de grosseur uniforme et leur distribution est diffuse dans le parenchyme glandulaire. Cette image a été appellée « aspect d'œufs de grenouilles ». Ces globules de produit de contraste ne s'évacuent qu'après plusieurs jours (Fig. 4). Dans un des cas

Fig. 4 — Parotidite inflammatoire bilatérale chez une patiente âgée de 66 ans souffrant du syndrome de Sjögren. Le cliché postcitron de la sialographie parotidienne droite montre des sialectasies globulaires diffuses typiques d'une sialose auto-immune. Il persiste même des résidus (flèche), 4 jours après l'étude de la glande gauche. La dilatation du Sténon est inhabituelle.

rapportés de parotidite récurrente de l'enfant, il persistait des résidus dans la glande 45 jours après l'examen [7].

La sialographie est devenue l'un des éléments essentiels du diagnostic du syndrome de Sjögren. Gonzalez et coll. ont trouvé des signes de sialectasies périphériques dans 59 des 63 cas du syndrome, étudié par la sialographie de la glande parotide [3]. Ceci représente un pourcentage positif très élevé (94% des cas) et montre que les résultats de la sialographie méritent d'être ajoutés aux signes cliniques, immunologiques et radio-isotopiques qui conduisent au diagnostic de la maladie [2].

La diffusion du Lipiodol est rare. Elle se retrouve dans un quatrième type de sialectasie nommé forme destructrice [5, 6]. Elle traduit une fragilité des tissus salivaires par infiltration lymphocytaire et désorganisation de la glande.

SIALADÉNITES INFECTIEUSES

Dans les atteintes infectieuses du parenchyme salivaire, il y a hyposialie qui se traduit bien sûr par un retard d'évacuation. Si l'infection est aiguë ou subaiguë le parenchymogramme est dense et inhomogène. Toutefois, la sialographie ne doit pas

être pratiquée en présence d'une sialadénite aiguë, virale ou bactérienne [5].

Dans les lésions suppurées on note l'opacification de volumineuses cavités irrégulières correspondant à des zones intraparenchymateuses abcédées (Fig. 1, 2, 3). Les lésions kystiques auto-immunes sont très différentes, car les cavités opacifiées sont plus petites, plus régulières et plus uniformément réparties à travers la glande. Il peut y avoir mais rarement, une diffusion du produit de contraste dans les sialadénites infectieuses.

DIFFUSION DU LIPIODOL

Ceci est dû à une lésion agressive et destructrice de la glande salivaire. Les causes peuvent être soit infectieuses, soit inflammatoires, soit encore tumorales. Sur la radiographie, cette diffusion est irrégulière et n'évoque pas du tout l'architecture glandulaire. Les films successifs montrent un étalement progressif du Lipiodol.

CONCLUSION

L'étude de l'élimination du produit de contraste constitue une épreuve « fonctionnelle » de la glande examinée. Bien que l'examen sialographique se trouve de ce fait prolongé, les clichés de la phase d'évacuation sont très importants. Ils mettent en évidence les retards d'évacuation de la glande, les zones de rétention intra-canalaire ou intra-parenchymateuse et les diffusions du Lipiodol. Comme le radiologiste prend le temps qu'il faut pour obtenir le cliché post-évacuation au lavement baryté ou post-miction à l'urographie endo-veineuse, le même principe doit s'appliquer à l'étude des glandes salivaires. Les clichés faits dès la fin de l'injection du produit de contraste (films de remplissage), même s'ils sont de qualité excellente, ne doivent pas être considérés comme suffisants.

Résumé

Après une brève note de la technique de l'examen radiologique des glandes salivaires, l'évacuation spontanée et celle provoquée par un sialogogue sont décrites en détail. Basé sur l'analyse de 58 sialographies consécutives, le temps normal maximal de l'élimination du produit de contraste est précisé. Aussi les aspects pathologiques de rétention du Lipiodol dans les infections et inflammations des glandes salivaires sont démontrés.

Summary

After a brief review of the technique of roentgen examination of the salivary glands, study of the emptying phases is described in detail. The two evacuation phases performed are an immediate (spontaneous) one and a 20-minute (post-sialogogue). Based on the analysis of 58 consecutive sialographies, a maximal normal emptying time is suggested. The pathologic aspects of delayed evacuation of the contrast material in infections and inflammations of the salivary glands are demonstrated.

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier le docteur Hugues Archambault pour avoir lu et corrigé le texte, Mlle Sylvie Alain pour son excellent travail de secrétariat et le département de photographie médicale pour les illustrations.

BIBLIOGRAPHIE

1. Azouz, E.M.: The panoramic view in sialography (en préparation).
2. Cummings, N.A., Schall, G.L., Asofsky, R., Anderson, L.G. et Talal, N.: Sjögren Syndrome — Newer aspects of research, diagnosis and therapy. *Annals of Internal Medicine*, **75**: 937-950, 1971.
3. Gonzalez, L., Mackenzie, A.H. et Tarar, R.A.: Parotid sialography in Sjögren's syndrome. *Radiology*, **97**: 91-93, 1970.
4. Laudenbach, P. et Hosxe, G.: Sialographie: intérêt diagnostique de l'étude de l'évacuation du Lipiodol. *Revue de Stomatologie*, **73**: 193-204, 1972.
5. Potter, G.D.: Sialography and the salivary glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*, **6**: 509-522, 1973.
6. Rubin, P. et Holt, J.F.: Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine*, **77**: 575-598, 1957.
7. Vichi, G.F. et Pampaloni, A.: La sialographie dans les affections inflammatoires et néoplasiques des glandes salivaires de l'enfant. *Annales de Radiologie*, **14**: 481-490, 1971.

LA GONOCOCCIE SYSTÉMIQUE, CETTE MÉCONNUE

Michel G. BERGERON, F.R.C.P.(C) [1] et Léo GAUVREAU, F.R.C.P.(C) [2]

INTRODUCTION

Depuis 1968, nous assistons au Canada comme dans plusieurs autres pays, à une recrudescence de la gonorrhée qui a pris l'allure d'une véritable épidémie. Selon les études statistiques faites surtout aux États-Unis, il apparaît que dans 1 à 3 pourcent des cas, l'infection se propage par voie sanguine et entraîne des complications telles que gonococcémie, dermatites, arthrites ou ténosynovites [1]. Tous ceux qui ont étudié ce problème s'accordent pour affirmer que dans tous les cas d'arthrite aiguë survenant chez les sujets âgés de 15 à 35 ans, il faut soupçonner une infection gonococcique puisqu'il est suggéré que 40 pourcent des arthrites aiguës observées dans ce groupe d'âge, sont causées par *Neisseria gonorrhoeae* [2]. Toutefois, malgré les nombreuses observations faites dans les journaux médicaux sur les complications de la gonorrhée [1-6], il est surprenant de constater que plusieurs médecins ratent encore ce diagnostic au détriment de leurs patients. Ce problème qui n'a plus sa raison d'être en 1977, doit être souligné à l'attention de tous et nous voulons ici le mettre en relief à l'aide de 8 cas-types étudiés prospectivement entre septembre 1974 et mars 1976. Ces patients ont tous été examinés par l'un de nous.

ÉTUDE CLINIQUE

GONOCOCCÉMIE

Observation nº 1

Une jeune femme de 19 ans, dont le dernier contact sexuel remonte à deux mois, se présente en clinique externe pour maux de gorge, température, ténosynovite et douleur au genou droit dont elle se plaint depuis environ trois semaines. Elle raconte avoir été examinée dans différents cabinets de consultations où elle a été traitée pour arthrite inflammatoire avec de la phenylbutazone et immobilisation du genou. Deux semaines avant son hospitalisation, elle nota l'apparition de deux lésions érythémateuses douloureuses à centre nécrotique à l'index et sur la paume de la main droite. Quelques jours avant son hospitalisation, elle éprouva des douleurs cervicales de type musculaire avec limitation des mouvements du cou et une certaine difficulté à mobiliser son poignet droit. La cuisse gauche et la face plantaire du pied gauche étaient également sensibles. Selon la malade, les premiers symptômes se sont manifestés vers le 5e jour de ses menstruations. À l'examen, la jeune femme est fiévreuse (40° C), elle accuse une douleur à la rotation du cou et au sternocléïdo-mastoïdien gauche et le pharynx est enflammé. La face externe de la cuisse gauche est sensible à la palpation, l'éminence hypothénar de la main gauche est œdématiée et les mouvements des deux derniers doigts et du poignet gauche sont limités. Le poignet gauche est également le siège d'une réaction inflammatoire. Les tendons des trois derniers doigts sont extrêmement sensibles à la palpation. On note à la paume et à l'index de la main droite, la présence de papules brunâtres indolores. La plante du pied gauche et le tendon d'Achille sont sensibles à la pression. L'examen vaginal fait voir une ulcération à la face postérieure du col utérin et d'abondantes sécrétions jaunes verdâtres sans odeur. Les prélèvements de la gorge, du vagin, de l'anus, du col utérin et les hémocultures révèlent la présence de *Neisseria gonorrhoeae*. La formule sanguine est normale. La patiente est alors hospitalisée et traitée avec 12 millions d'unités de pénicilline G par jour pendant 5 jours, suivies d'ampicilline à raison de 2 gr par jour, pour un total de 10 jours de traitement. Il y a amélioration de la symptomatologie après 48 heures de traitement, cependant la patiente doit recevoir un mois de physiothérapie avant de récupérer la fonction normale de son poignet. Le partenaire sexuel le plus récent était porteur asymptomatique de *Neisseria gonorrhoeae*.

Observation nº 2

Quatre jours avant son hospitalisation, une jeune femme de 24 ans présente de la fièvre, des frissons, une pharyngite et des nausées. Le lendemain, l'état fébrile et la pharyngite persistent et la malade se plaint de faiblesse musculaire, de gonflement au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes des deuxième et troisième doigts gauches et d'une limitation des mouvements du genou droit. De plus, elle note l'apparition de lésions cutanées aux mains et aux pieds. Elle consulte son médecin qui prescrit du gravol et des anti-inflammatoires. En dépit du traitement, les douleurs articulaires augmentent et s'étendent aux chevilles. Elle n'a pas eu de contact sexuel depuis 2½ mois. En raison des difficultés qu'elle éprouve à marcher, elle est hospitalisée. À l'examen, le pharynx est rouge et douloureux. De nombreuses pustules à pourtour érythémateux et à centre purulent apparaissent au niveau de l'index et du majeur droit de même qu'à la face dorsale et plantaire du pied. Les lésions cutanées sont d'âges différents. On

[1] Infectiologue, professeur adjoint de médecine et microbiologie, chef de la section de maladies infectieuses du département de médecine, Centre Hospitalier de l'Université Laval.

[2] Professeur titulaire de microbiologie, chef du service de microbiologie, Centre Hospitalier de l'Université Laval.

Les demandes de tirés à part devront être adressées au docteur Michel G. Bergeron, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec G1V 4G2.

observe une limitation des mouvements au deuxième doigt de la main droite avec douleur à la palpation des tendons, accompagnée d'œdème marqué de la main. La pression à la face plantaire du pied et la palpation du tendon d'Achille provoquent de la douleur. Les articulations du genou et des chevilles sont chaudes et la mobilisation est douloureuse mais la ponction ne permet pas de retirer de liquide articulaire. Les analyses de laboratoire sont sans particularité à l'exception d'une sédimentation globulaire à 37 mm. Parmi les cultures faites à partir d'échantillons prélevés au niveau de l'endocol, à l'anus, au pharynx, à la peau et dans le sang, seule l'hémoculture a permis l'isolement de *N. gonorrhoeae*. La patiente reçoit 12 millions d'unités de pénicilline par jour pendant trois jours, puis 2 gr d'ampicilline par jour, pendant quatre jours, avec une amélioration appréciable des signes cliniques dès les premières 72 heures de traitement.

Observation nº 3

Treize semaines avant son hospitalisation, un jeune homme de 24 ans se présente dans un cabinet de consultation avec une histoire récente d'uréthrite. Aucune investigation n'est entreprise et le médecin prescrit de la clindamycine. Les symptômes d'uréthrite disparaissent pour faire place un mois plus tard, à un épisode de fièvre à 38,8° C qui persiste pendant quelques jours. Après une vingtaine de jours sans incident, survient une arthrite de la cheville gauche qui s'améliore avec la butazolidine. Un peu plus tard, le genou gauche est touché et devient douloureux et chaud. Une semaine avant son entrée à l'hôpital, il présente un deuxième épisode accompagné de frissons, d'une douleur au talon et au niveau du tendon d'Achille ainsi que d'une ténosynovite de la main gauche. Des hémocultures faites à la salle d'urgence confirment une infection gonococcique. Durant ces neuf semaines de maladie, le patient avait consulté cinq médecins sans que la possibilité d'une infection gonococcique n'ait été envisagée. À l'arrivée, le patient est afébrile, ses conjonctives sont rouges et des signes de synovite apparaissent au niveau des 4e et 5e doigts de la main gauche, au tendon d'Achille et de la plante du pied droit. La mobilisation du genou gauche et du pied droit est douloureuse. Il n'y a pas de souffle cardiaque. La numération leucocytaire est de 6300. Les polynucléaires représentent 53% du compte total. La sédimentation globulaire est à 47 mm. La recherche de *Neisseria gonorrhoeae* au niveau de l'anus, de la gorge et de l'urètre est négative. Les hémocultures, qui étaient positives une semaine avant le début du traitement, sont négatives au moment de l'hospitalisation. Le RA-test et les anticorps antinucléaires sont négatifs. Le complément est normal. Le HLA B 27 est absent. La partenaire sexuelle est porteuse de *Neisseria gonorrhoeae*. Le patient reçoit 2 millions d'unités de pénicilline par voie intraveineuse aux 4 heures pendant trois jours, suivis d'ampicilline orale à des doses de 500 mg q.i.d. pendant quatre jours et se rétablit promptement.

ARTHRITE GONOCOCCIQUE

Observation nº 4

Patiente de 27 ans qui subit depuis un mois des poussées intermittentes de température à 38° C accompagnées d'asthénie marquée. Trois semaines avant son hospitalisation, elle présente une arthralgie de l'épaule droite qui est traitée par des infiltrations locales. Par la suite, un gonflement du genou accompagné de douleurs à la mobilisation nécessite le port d'un bandage velpeau. Quelques jours avant son admission, elle présente une arthrite de la cheville gauche accompagnée d'une cellulite de la jambe qui l'immobilise. Elle se plaint également d'un « mal de gorge » et de pertes vaginales verdâtres coïncidant avec le troisième jour de ses menstruations. Elle affirme n'avoir eu aucune relation sexuelle depuis trois mois. À l'examen, la température est normale, la palpation du foie est douloureuse, la cheville est œdématiée, rouge et immobile. Le membre inférieur droit est le siège d'une zone de cellulite marquée qui s'étend du genou à la mi-jambe. La culture du liquide articulaire révèle la présence de *Neisseria gonorrhoeae*. Les cultures de sang, du col, de l'anus et du pharynx sont par ailleurs stériles. La sédimentation globulaire est à 51 mm et les leucocytes à 18,000 dont 80% de polynucléaires. Le glucose articulaire est à 11 mg% et les tests de fonctions hépatiques sont normaux. La patiente est traitée avec 12 millions d'unités de pénicilline G, I.D. pendant deux semaines. L'amélioration des signes d'inflammation cutanée et articulaire est très rapide et dès le deuxième jour, la patiente se sent beaucoup mieux. Cependant, elle doit subir six semaines de physiothérapie avant de pouvoir marcher convenablement.

Observation nº 5

Trois semaines avant d'être hospitalisée, une patiente de 21 ans avait ressenti une douleur articulaire au genou, accompagnée de gonflement et de rougeur locale. À ceci venait s'ajouter une certaine ankylose de l'index gauche avec sensation douloureuse au talon droit et à la colonne dorsale. Comme dans les autres cas, ces signes sont apparus au cours des menstruations. L'examen physique permet de constater que le genou est douloureux, œdématié et chaud. Le tendon extenseur du majeur droit et du fléchisseur ainsi que le tendon d'Achille sont très sensibles à la palpation. La formule sanguine est normale mais la sédimentation globulaire est à 54 mm. On retire du genou 50 ml d'un liquide articulaire purulent contenant 81,600 leucocytes dont 95% sont des polynucléaires. La teneur en glucose est de 18 mg%, les protéines à 3.7 gr%, le complément C3 à 145 mg% pour un témoin à 100 mg%. L'électrophorèse du liquide articulaire démontra 48.8% d'albumine (6.2% d'alpha 1, 17.9% d'alpha 2, 11.7% de bêta et 15.4% de gammaglobuline). À l'examen direct du liquide articulaire on décèle la présence de diplocoques gram négatifs intracellulaires et l'ensemencement sur milieux appropriés donne des cultures de *N. gonorrhoeae*. Les hémocultures, les cultures du col, de l'anus et du pharynx sont par ailleurs négatives. La patiente est traitée avec 12 millions d'unités de pénicilline par jour pendant dix jours. Malgré une amélioration clinique évidente dès les premiers jours de traitement, on remarque que la rigidité du genou persiste toujours et que le quadriceps gauche tend à s'atrophier. Ce n'est qu'après trois mois de physiothérapie intensive que la patiente peut retrouver la fonction normale de son genou. Même après 1½ mois de physiothérapie, la scintigraphie démontrait encore des signes d'inflammation locale malgré un liquide articulaire normal.

STÉRILET ET GONORRHÉE SYSTÉMIQUE

Observation nº 6

Une jeune fille de 17 ans consulte pour douleur, rougeur, gonflement et limitation des mouvements de la che-

ville droite. Depuis trois jours, elle ressent également une douleur au poignet droit et de l'ankylose aux 2e, 3e et 4e doigts de la main droite. À la marche, elle se plaint de douleur aux talons et au creux poplité. Sa nuque semble rigide. Quelques lésions cutanées sont apparues aux membres supérieurs et inférieurs. Elle porte un stérilet depuis environ un an et affirme avoir eu de multiples contacts sexuels il y a une semaine. Ses menstruations sont régulières aux 28 jours, mais elle se plaint d'une leucorrhée jaunâtre depuis un mois. À l'examen physique, il y a présence de signes d'inflammation aiguë au niveau du poignet droit ainsi qu'à la cheville droite avec limitation marquée des mouvements. Des lésions maculaires et pustulaires sont visibles au coude gauche et au niveau de la face externe des deux jambes. La mobilisation des doigts de la main droite et de l'épaule gauche est douloureuse malgré l'absence de signes inflammatoires. Le tendon d'Achille est douloureux à la palpation. L'examen gynécologique fait voir de la leucorrhée et la présence d'un stérilet. La leucocytose est à 13,000 et la sédimentation globulaire à 30 mm. La ponction articulaire est blanche. Les cultures du col, de l'urètre et du rectum, ensemencées au lit de la malade, donnent de nombreuses colonies de *Neisseria gonorrhoeae*. La patiente reçoit 12 millions d'unités de pénicilline G aqueuse par jour (2 millions aux 4 heures), pendant quatre jours. Les signes cliniques s'améliorent en 24 heures et dès le quatrième jour de traitement, elle peut mobiliser ses articulations de façon remarquable et les lésions cutanées sont à peu près disparues.

Le rôle du stérilet dans la dissémination et les récidives de l'infection gonococcique mérite d'être souligné ici, car il faut signaler que cette patiente a été observée sur une période de 2½ ans. En effet, la première infection remonte à septembre 1973 alors que la patiente est affectée de gonorrhée non compliquée qui est traitée avec succès. En décembre 1973, un stérilet est installé. Quelques semaines plus tard, elle contracte une deuxième gonorrhée symptomatique qui selon toute apparence, est traitée adéquatement, mais à la fin de janvier 1974 survient un syndrome de périhépatite (Syndrome de Fitz-Hugh-Curtis) guéri par un traitement à l'ampicilline. Neuf mois plus tard, elle est de nouveau traitée pour gonorrhée disséminée (syndrome décrit plus haut). Elle est suivie régulièrement à la clinique et tout se passe sans incident jusqu'au début de mars 1976 où elle fait une autre poussée de gonorrhée, traitée adéquatement et efficacement. Un mois plus tard, l'infection récidive une deuxième fois et disparaît sous l'effet du traitement. À la fin d'avril, elle présente une salpingite dont la nature gonococcique ne peut être démontrée et le stérilet est alors enlevé.

GONORRHÉE DISSÉMINÉE À PRÉLÈVEMENTS NÉGATIFS

Observation n° 7

Le septième cas est une patiente de 25 ans qui avait noté, depuis deux jours, l'apparition de vésicules et de pustules à centre nécrotique sur la pulpe de l'auriculaire gauche. Par la suite, d'autres pustules sont apparues au coude droit et à la paume des mains. Elle se plaint également de douleurs à l'épaule gauche, à la main droite, au poignet et au coude droit. L'examen physique révèle des pustules érythémateuses douloureuses à centre nécrotique (Fig. 1). Les tendons fléchisseurs de l'index et du majeur de la main gauche sont douloureux. La sédimentation globulaire est à 47 mm et les leucocytes à 11,100/mm^3. Les cultures des pustules, du col, de l'anus, du pharynx ainsi que des hémocultures sont négatives. Il faut cependant noter la présence de diplocoques gram négatifs à l'examen microscopique des pustules. L'histoire de gonorrhée systémique étant fort probable, la malade est traitée en conséquence. Refusant l'hospitalisation, elle est alors traitée à la clinique externe. Elle reçoit 4,8 millions d'unités de pénicilline G procaïnée accompagnée de 1 gr de probenecid suivi d'ampicilline à la dose de 2 gr par jour par voie orale pendant dix jours. Dès les premières 48 heures de traitement la patiente note une amélioration remarquable des symptômes. Le dernier partenaire sexuel est traité en cabinet privé par son propre médecin pour écoulement urétral.

Observation n° 8

Ce cas concerne une femme de 30 ans qui la veille de son hospitalisation, alors qu'elle se trouvait au dixième jour de son cycle menstruel, à la suite de frissons et d'une poussée thermique, a vu apparaître des pustules douloureuses à centre nécrotique au niveau de la cheville et de la jambe droite, de l'abdomen et de la paume de la main gauche. Quelques heures plus tard, elle constate que sa cheville droite est tuméfiée, rouge et douloureuse. Au moment de l'examen physique, la mobilisation de l'articulation est très douloureuse. Le questionnaire ne permet pas de relater d'histoire de leucorrhée. L'apport des analyses de laboratoire est assez limité. La formule sanguine révèle tout au plus une leucocytose à 11,800 avec un pourcentage de polynucléaires "stabs" à 11.5% et une sédimentation globulaire à 22 mm. La recherche de *N. gonorrhoeae* dans la gorge, le col utérin, l'anus, les lésions cutanées et le sang est négative. Une ponction articulaire pratiquée au niveau de la cheville ne ramène aucun liquide. Le test VDRL est négatif. Le traitement de la gonorrhée disséminée est quand même institué, soit 12 millions de pénicilline G par voie I.V. pendant trois jours suivis de 2 gr d'ampicilline par jour, pendant six jours. Après 48 heures de traitement, la patiente pouvait déjà marcher et les lésions cutanées étaient entièrement disparues. Son partenaire sexuel a été rejoint et traité. Il était porteur asymptomatique de *Neisseria gonorrhoeae*.

DISCUSSION

Si on examine avec attention le Tableau I, où sont regroupées un certain nombre de données portant sur l'épidémiologie et l'évolution de ces huit cas de gonorrhée systémique, on est vite frappé par certains faits qui nous paraissent riches d'enseignement. L'observation la plus évidente, à notre avis, et qu'il importe de souligner en tout premier lieu, a trait au nombre de consultations médicales que la plupart des malades ont dû demander avant que le diagnostic d'infection gonococcique soit fait. On constate en effet, que le diagnostic clinique exact n'a pu être porté qu'après une moyenne de 3.5 consultations et que dans un cas, on en relève jusqu'à six. On est aussi frappé par les délais

TABLEAU I

GONORRHÉE DISSÉMINÉE — ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉVOLUTION

Cas No.	*Age*	*Sexe*	*Dernier contact sexuel (jours)*	*Délais diagnostiques (jours)*	*Nombre de consultations médicales*	*Signes d'infection génitale. Durée en jours*	*Jours du cycle menstruel*	*Méthode contraceptive*
1	19	F	56	21	6	28	5	A*
2	24	F	70	4	4	0	2	A
3	24	M	7	63	5	70	—	—
4	27	F	84	29	4	28	3	A
5	23	F	56	22	5	0	5	A
6	17	F	7	1	1	21	20	S**
7	25	F	7	4	2	0	7	A
8	30	F	14	1	1	0	10	A
Moyenne:	23.6		37.6	18.1	3.5		7.4	

* A: Anovulants
** S: Stérilet.

causés par ce défaut de diagnostic dans l'établissement d'un traitement approprié. Dans la moitié des cas, ce délai a été d'au moins trois semaines. Par contre, on note chez plusieurs de ces sujets, l'absence d'éléments sinon essentiels tout au moins utiles au diagnostic, c'est-à-dire l'histoire de contacts sexuels récents et de signes d'infection génitale. Ce tableau fait aussi ressortir quatre points intéressants que nous reprendrons un peu plus loin, à savoir que: a) la très grande majorité de nos patients sont du sexe féminin; b) toutes faisaient usage de contraceptifs; c) les signes de gonococcie disséminée sont apparus au cours du flux menstruel; d) tous sont âgés de moins de 30 ans avec une moyenne de 23.6 ans.

L'absence de symptomatologie génitale est un phénomène que l'on constate fréquemment chez ces patients. Holmes et coll. [1] ont rapporté que seulement 30 pour cent de leurs patients atteints de gonorrhée disséminée, présentaient des signes d'infection génitale. Le fort pourcentage de porteurs asymptomatiques de gonocoque autant chez l'homme que chez la femme rend donc le diagnostic de ce syndrome difficile. Dans une étude qui a porté sur 2628 militaires de l'armée américaine, Hansfield et coll. [7] ont observé que 68 pourcent des 59 sujets infectés par le *N. gonorrhoeae* étaient asymptomatiques. Ces bactéries peuvent persister pendant plusieurs mois sans que le patient ne développe de symptômes. Alors que la femme était considérée comme le seul réservoir asymptomatique de la gonorrhée [8], il est maintenant évident que l'homme peut également constituer un réservoir asymptomatique. Parmi les 10 partenaires sexuels que nous avons retracés et traités, trois étaient des porteurs asymptomatiques. À ce sujet, il importe de retenir que le porteur asymptomatique en plus de disséminer l'infection, peut ultérieurement devenir symptomatique et présenter l'une ou l'autre des complications de la gonorrhée. Chez la femme, il semble y avoir une forte corrélation entre la période menstruelle et la survenue des complications pelviennes ou systémiques. (Tableau 1). Rees et coll. [9] ont démontré que plus de 60 pourcent des salpingites survenaient durant la période menstruelle. Il en est de même pour la gonorrhée systémique [1]. Chez 6 de nos 7 patientes, les manifestations cliniques de la maladie ont débuté durant la première semaine des menstruations, c'est-à-dire la période des érosions de la muqueuse qui ouvrent la porte à la dissémination [10]. Chez la patiente porteuse d'un stérilet, les complications sont apparues durant la 3e semaine du cycle menstruel, période à laquelle le mucus cervical, plus acide, devrait inhiber la croissance de *N. gonorrhoeae* [11]. Il est fort possible que la présence du stérilet ait modifié le milieu et favorisé la dissémination de l'infection à une période où l'endocol constitue un milieu hostile au *N. gonorrhoeae* [12-13]. Il est également reconnu que le stérilet peut modifier les défenses normales au niveau de l'utérus, en diminuant la réponse inflammatoire normale [14].

Il apparaît de plus en plus évident que l'incidence d'infections pelviennes est plus élevée chez les patientes porteuses de stérilet que chez les sujets faisant usage d'autres méthodes contraceptives. Cependant, il est difficile d'établir une relation directe entre la présence d'un stérilet et la gonorrhée disséminée. Récemment, Colin et coll. [11], ont décrit un cas de gonorrhée disséminée associé à la présence d'appareil intra-utérin mais le mécanisme responsable de la dissémination est peu connu. On pense, cependant, que le type de stérilet pourrait peut-être jouer un rôle. En effet, Tatum et coll. [15] ont observé que le stérilet de type Dalkon-Shield semble le plus souvent favoriser la présence de bactéries dans l'utérus alors que le stérilet en cuivre et la « loope de

Lippe » demeurent stériles. Il est intéressant de noter que la patiente n° 6 qui a présenté des infections disséminées récidivantes, était précisément porteuse d'un stérilet Dalkon-Shield.

Quelle doit être l'attitude du clinicien face à une patiente porteuse de stérilet et souffrant de gonorrhée ? Il ne fait aucun doute que l'on peut tarir un foyer d'infection dans la gonorrhée non compliquée par le traitement habituel de 4.8 millions d'unités de pénicilline procaïnée associée au probenecid. Toutefois, cette observation fait penser que la présence d'un stérilet chez une femme atteinte de gonorrhée doit inviter à la prudence et que l'efficacité du traitement doit être vérifiée par des cultures de contrôle appropriées. En face de complications sévères, il est préférable d'enlever le stérilet et de suggérer d'autres méthodes contraceptives. Si un stérilet doit être remis en place, le stérilet de cuivre semble préférable.

Les manifestations cliniques majeures de la gonorrhée disséminée observées chez nos huit malades sont résumées dans le Tableau II. On remarque d'abord que la plupart des patients ne présentent ni frisson ni température. Alors que presque tous ont souffert de ténosynovite ou d'arthrite, on n'a observé la présence de pustules nécrotiques que chez cinq d'entre eux. Ces lésions caractéristiques de gonorrhée [1] se retrouvent surtout aux pieds et aux mains et se présentent sous forme de lésions papulaires ou pétéchiales qui se transforment rapidement en pustules puis en lésions plus matures à pourtour hémorrhagique et à centre nécrotique (Fig. 1). On peut parfois voir des lésions bulleuses.

L'atteinte articulaire se limite en général aux grosses articulations. Les genoux, les chevilles et les poignets seront les plus fréquemment atteints. La localisation des tendinites et ténosynovites est beaucoup plus variée. Les mains et les pieds sont cependant les sites les plus souvent touchés. Les ténosynovites étant beaucoup plus fréquentes que l'arthrite, il faut penser à la gonorrhée chaque fois qu'un jeune patient (15-35 ans) consulte pour une tendinite ou une ténosynovite.

Le diagnostic précis repose sur l'analyse microbiologique des différents prélèvements (Tableau III).

Fig. 1 — Lésion cutanée de gonorrhée disséminée.

TABLEAU II

GONORRHÉE DISSÉMINÉE — MANIFESTATIONS CLINIQUES ET COÛT

Cas No.	*Fièvre (C°)*	*Nombre de ténosynovites*	*Articulations affectées*	*Nombre de postules nécrosantes*	*Coût d'hospitalisation*
1	40.0	5	2	3	$1,420.
2	38.9	4	2	3	$2,752.
3	37.0	3	2	0	$1,200.
4	38.3	2	1	0	$3,550.
5	37.2	2	1	0	$3,616.
6	37.4	4	2	3	$5,250.
7	37.0	2	0	3	Non hospitalisée
8	37.0	0	1	3	$ 860.
Moyenne					$2,664.

Malgré l'absence de température, l'on doit quand même effectuer des hémocultures chez tous ces patients. En effet, chez 2 des 8 patients, seules les hémocultures ont confirmé le diagnostic. Si l'on soupçonne la présence de liquide articulaire, l'on doit ponctionner l'articulation. Ce liquide peut être purulent et contenir de nombreux polynucléaires; le glucose est alors abaissé, les protéines élevées et le complément normal. Ou bien il peut être exsudatif avec protéines élevées, quelques lymphocytes et un glucose normal [3]. Avec les liquides purulents, la coloration de gram et les cultures sont positives dans 50 pourcent des cas [16], alors que les liquides exsudatifs donnent habituellement des frottis et des cultures négatives. Seuls les patients 4 et 5 présentaient une arthrite purulente et les cultures ont été positives dans les deux cas. Les prélèvements de

TABLEAU III

GONORRHÉE DISSÉMINÉE — DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Cas No.	*Hémo-cultures*	*Liquide synovial*	*Endocol ou urètre*	*Anus*	*Pharynx*	*Peau*	*Sédimen-tation*	*Leucocytose*
1	+	0	+	+	+	—	23	7,000
2	+	—	—	—	—	—	37	8,000
3	+	0	—	—	—	0	47	6,300
4	—	+	—	—	—	0	51	18,000
5	—	+	—	—	—	0	54	7,900
6	—	0	+	+	—	—	30	13,000
7	—	0	—	—	—	—	47	11,100
8	—	—	—	—	—	—	22	11,500

+ : Culture positive
— : Culture négative
0 : Prélèvement non fait.

l'endocol, de l'urètre, de l'anus, du pharynx, du liquide articulaire et des lésions cutanées doivent être ensemencés de préférence au lit du malade, soit sur milieu de Thayer Martin [7] ou Transgrow [17]. Les prélèvements faits sur Thayer Martin doivent être apportés au laboratoire dans le plus bref délai et incubés en atmosphère de Co_2. Le milieu Transgrow est maintenu dans une atmosphère de Co_2 qui permet une survie de 24 à 48 heures à la température de la pièce. Avant d'ensemencer les milieux, il faut s'assurer qu'ils ne sont pas desséchés ni froids. Les milieux devraient être conservés au réfrigérateur mais réchauffés à la température de la pièce avant l'ensemencement.

Malgré l'histoire de contacts oraux-génitaux chez cinq de nos malades et le fait que plusieurs se plaignaient de maux de gorge on a retrouvé le *N. gonorrhoeae* dans le pharynx d'une seule d'entre elles. Il est extrêmement important de faire un prélèvement du pharynx de tout patient chez qui l'on soupçonne une gonorrhée car la gonorrhée pharyngée est en général plus difficile à traiter que la gonorrhée ano-génitale. Il est reconnu que les doses recommandées d'ampicilline ou de spectinomycine pour le traitement de la gonorrhée sont en général inefficaces dans la pharyngite gonococcique. Seules la pénicilline et la tétracycline sont efficaces [18]. Il semble également que la pharyngite gonococcique ait une plus forte tendance à la dissémination.

Cinquante pour cent des patients présentant des lésions cutanées auront des hémocultures positives. En général, les cultures des lésions cutanées ne permettent pas l'identification du microorganisme. Cependant, l'examen microscopique du gram peut parfois être utile et démontrer la présence de diplocoque gram négatif (obs. 7).

Un certain pourcentage de patients présentent un syndrome classique de gonorrhée disséminée en l'absence de cultures positives (obs. 7 et 8). Il faudra alors faire un essai thérapeutique. Le traitement consiste en l'administration de 10 millions d'unités de pénicilline pendant 3 jours suivie de 2 gm d'ampicilline per os pour environ 4 jours. L'effet du traitement est très rapide et les patients se sentent beaucoup mieux dès les premières 48 heures du traitement. Handsfield et coll. [19] estiment que l'administration orale d'ampicilline à raison d'une seule dose de 3.5 gm associée à 1.0 gm de probenecide, suivi de 2.0 gm par jour pendant 7 jours, est aussi efficace que le traitement classique décrit plus haut. Il est à noter que le patient 7 a été traité en clinique externe avec succès. Ces patients ambulants, c'est-à-dire ne souffrant pas d'arthrite avancée ou n'ayant pas de signes cliniques de méningite ou d'endocardite peuvent être traités sans inconvénient en clinique externe. Il est cependant extrêmement important de s'assurer que les prélèvements adéquats soient faits avant de commencer le traitement.

En général, les gonocoques responsables de la gonorrhée disséminée sont très sensibles à la pénicilline et ne sécrètent pas de pénicillinase. Schoolnik et coll. [20] ont remarqué cependant que les souches les plus envahissantes étaient à la fois résistantes à l'action bactéricide du sérum. Ces souches ne se retrouvent pas uniquement chez les patients souffrant de gonorrhée disséminée et il faut se rappeler que d'autres facteurs comme les menstruations et la présence de gonorrhée pharyngée favorisent aussi la dissémination de ces souches pathogènes.

Les tendinites, les ténosynovites et les lésions cutanées guérissent très rapidement sous l'effet du traitement. Si l'arthrite est avancée, il est fort possible que les patients présentent suffisamment d'ankylose pour nécessiter plusieurs semaines de physiothérapie, comme ce fut le cas chez les patients 4 et 5. Signalons toutefois que l'ankylose définitive est très rare. La biopsie synoviale ouverte est à déconseiller, car elle risque d'endommager l'articulation. Si par

hasard les cultures sont négatives, un essai thérapeutique confirmera le diagnostic.

L'analyse de ces huit cas illustre bien les difficultés que présente le diagnostic de la gonorrhée systémique. Cependant, en l'absence des facteurs prédisposants tels une maladie articulaire sous-jacente ou un traumatisme, la présence d'une ténosynovite ou d'une arthrite chez de jeunes patients devrait évoquer une gonorrhée systémique jusqu'à preuve du contraire. Rappelons ici l'étude de Marcoux et coll. [5] où tous les patients âgés de 15 à 35 ans, n'ayant pas de facteurs prédisposant à d'autres maladies et atteints d'arthrite infectieuse, souffraient de gonorrhée.

CONCLUSION

L'histoire des huit cas de gonorrhée disséminée qui ont fait l'objet de cette étude démontre assez bien qu'il subsiste encore parmi les membres de la profession médicale, un trop grand nombre de médecins qui malheureusement sont ou bien mal renseignés sur l'infection gonococcique et ses complications, ou bien ne poussent pas l'investigation de leurs malades assez loin. Il nous semble que des signes cliniques aussi classiques que des lésions cutanées accompagnées de signes d'arthrite ou de ténosynovite avec ou sans température tout particulièrement chez une jeune personne devraient être aujourd'hui assez connus pour éveiller l'attention de tout médecin et lui faire penser à la gonorrhée.

Il importe aussi de rappeler que la gonorrhée systémique n'est qu'une des complications de la gonorrhée. En effet, les complications locales telles les salpingites, les abcès tubo-ovariens et plus rarement les atteintes hépatiques peuvent être responsables de conséquences encore plus graves telle la stérilité permanente par l'obstruction des trompes ou même la mort des patientes par rupture d'abcès intra-abdominaux.

Il faut aussi retenir que ces complications peuvent survenir non seulement en l'absence de tout signe d'infection génitale gonococcique mais qu'elles peuvent surgir chez des porteurs de germes asymptomatiques infectés depuis plusieurs mois. La présence de certains types de stérilets peut jouer un rôle déterminant dans l'éclosion de la gonococcie disséminée de même que dans les récidives.

Un autre point qui a son importance et qu'il faut souligner est celui qui touche les coûts exorbitants des soins qu'entraînent ces complications. Nous pensons précisément à ces longues séances de physiothérapie qui auraient pu être évitées grâce à un diagnostic juste et précoce et à un traitement approprié.

Le diagnostic bien conduit doit comprendre un questionnaire complet sur les mœurs du malade et la culture du sang et des sécrétions prélevées dans l'endocol, l'urètre, l'anus et les articulations touchées.

Enfin, le traitement actuel de la gonorrhée a déjà fait ses preuves et prévient efficacement l'émergence de toutes ces complications.

Résumé

Cette étude prospective de 8 cas de gonorrhée disséminée révèle que les praticiens ne pensent pas à cette possibilité dans plus de 50% des cas. La difficulté provient du fait que plusieurs de ces patients n'ont pas nécessairement eu de contacts sexuels récents et qu'ils sont pour la plupart, des porteurs asymptomatiques.

La ténosynovite est la manifestation la plus fréquente. L'atteinte articulaire survient en général quelques jours plus tard et affecte presque tous les patients. Cependant, le liquide synovial est rarement purulent. Des pustules typiques, à pourtour érythémateux et à centre nécrotique, étaient présentes chez cinq patients. Nous décrivons une patiente porteuse d'un stérilet qui a souffert six épisodes de gonorrhée génitale et de plusieurs complications incluant un syndrome de Fitz-Hugh-Curtis, une gonorrhée disséminée et un abcès tubo-ovarien. La question de la relation stérilet-gonorrhée est réévaluée. Le coût d'hospitalisation d'un patient souffrant de gonorrhée systémique est évalué à $2,600.

Summary

The analysis of 8 cases of disseminated gonococcal infection prospectively studied revealed that many physicians miss the diagnosis. The difficulty in making an appropriate diagnosis resides in the fact patients are asymptomatic carriers, who have not necessarily had recent sexual intercourse.

Tenosynovitis was the most common complaint. Although most patients had joint involvement, purulent synovial fluid was rarely present. In two cases, the gonococcus was grown out of the joint fluid. Five patients had typical cutaneous lesions with an erythematous margin and necrotic center. One patient with an IUD, had 6 episodes of genital gonococcal infection and several complications including Fitz Hugh Curtis Syndrome, disseminated gonococcal infection and tubo-ovarian abscess. The problem of IUD and gonorrhea is reevaluated. The average cost of hospitalization for systemic gonorrhea is evaluated at $2,600. per case.

BIBLIOGRAPHIE

1. Holmes, K.L. et coll.: Disseminated gonococcal infection. *Ann. Int. Med.*, **84**: 979-993, 1971.

2. Godden, J.O.: International symposium on gonorrhea. *Can. Med. Ass. J.*, **109:** 1043-1051, 1973.
3. Keiser, H. et coll.: Clinical forms of gonococcal arthritits. *New Eng. J. Med.*, 234-240, 1968.
4. Paquin, F. et coll.: La vasculite gonococcique. *Un. Méd. Can.*, **102:** 1714-1719, 1973.
5. Marcoux, J.A. et coll.: Arthrite bactérienne. Revue de cas traités au Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (janvier 1969 à juillet 1975). *Un. Méd. Can.*, **105:** 527-534, 1976.
6. Turgeon, P. et coll.: Manifestations extragénitales de la gonorrhée. *Un. Méd. Can.*, **102:** 1883-1887, 1973.
7. Handsfield, H.H. et coll.: Asymptomatic gonorrhea in men. Diagnosis, Natural course, Prevalence and Significance. *New Eng. J. Med.*, **290:** 117-123, 1974.
8. Lucas, J.B. et coll.: Diagnosis and treatment of gonorrhea in the female. *New Eng. J. Med.*, **276:** 1454-1459, 1967.
9. Rees, E. et coll.: Gonococcal salpingitis. *Brit. J. Vener. Dis.*, **45:** 205-215, 1969.
10. Falk, V. et coll.: Do results of culture for gonococci vary with sampling phase of menstrual cycle? *Acta Dermatovener (Stockholm)*, **47:** 190-193, 1967.
11. Colin, M.J. et coll.: Disseminated gonococcal infection and tenosynovitis from an asymptomatically infected intrauterine contraceptive device. *New Eng. J. Med.*, **294:** 598-599, 1976.
12. Targum, S.D. et coll.: Association of the intrauterine device and pelvic inflammatory disease: a retrospective pilot study. *Am. J. Epidemial*, **100:** 262-271, 1974.
13. Mishell, D.R. et coll.: Association of pelvic inflammatory disease with the intrauterine device. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **12:** 179-197, 1969.
14. Myatt, L. et coll.: Macrophages on intrauterine contraceptive devices produce prostaglandins. *Nature*, **257:** 227-228, 1975.
15. Tatum, H.J. et coll.: The Dalkon Shield controversy. Structural and bacteriological studies of IUD tails. *J.A.M.A.*, **231:** 711-717, 1975.
16. Holmes, K.K. et coll.: Recovery of Neisseria gonorrhea from "sterile" synovial fluid. *New Eng. J. Med.*, **284:** 318-320, 1971.
17. Schroeter, A.L. et coll.: Gonorrhea — Diagnosis and Treatment. *Obst. and Gynecol.*, **39:** 274-285, 1972.
18. Woesmer, P.S. et coll.: Clinical spectrum of pharyngeal gonococcal infection. *New Eng. J. Med.*, **288:** 181-186, 1973.
19. Handsfield, H.H. et coll.: Treatment of gonococcal arthritis-dermatitis syndrome. *Ann. Int. Med.*, **84:** 661-667, 1976.
20. Schoolmik, G.K. et coll.: Gonococci causing disseminated gonococcal infection are resistant to the bactericidal action of normal human sera. *J. Clin. Invest*, **58:** 1163-1173, 1976.

NIVEAUX SANGUINS DE PHENFORMINE SUIVANT UNE DOSE THÉRAPEUTIQUE HABITUELLE *

C. CATELLIER [1], E. FRASER [2], L. AYOTTE-FERRON [3] et J.Y. SAVOIE [4]

La survenue d'acidose lactique chez des diabétiques recevant de la phenformine a fait l'objet de plusieurs publications au cours des dernières années [1-5]. Ces sujets victimes d'acidose lactique sont le plus souvent âgés, non insulino-dépendants, et surtout porteurs d'une condition favorable à un tel accident : insuffisance rénale ou hépatique, épisode ischémique aigu, état de choc.

Des travaux récents, en particulier par Assan et coll. [2] et Fulop et coll. [6] ont mis en évidence deux constatations :

1° l'accumulation de la phenformine en circulation joue un rôle déterminant dans la genèse de l'acidose lactique;

2° beaucoup de ces sujets traités pour acidose lactique ne présentaient aucune pathologie favorisante, sauf un diabète traité par la phenformine.

Nous avons donc voulu vérifier si l'âge, à cause de la diminution physiologique de la fonction rénale qui s'installe progressivement après 40 et surtout 60 ans [7], ne pouvait pas être justement un facteur incriminant responsable d'une accumulation de la phenformine.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Notre étude a porté sur trois groupes de sujets : 1° 55 diabétiques traités par la phenformine, âgés de 19 à 81 ans, sans albuminurie, ni hyperazotémie documentée antérieurement; 2° 10 sujets témoins entre 20 et 30 ans; 3° 9 sujets témoins de plus de 60 ans.

Tous se présentaient à jeun pour un prélèvement sanguin servant au dosage de l'azote uréique, du glucose, de l'acide lactique et de la phenformine. Les mêmes dosages étaient effectués trois heures après leur déjeuner habituel et la prise de 50 mg de phenformine sous forme d'une capsule de DBI-TD.

Les paramètres biochimiques ont été dosés par la méthode courante du laboratoire de biochimie de notre hôpital. La mise au point de la méthode de dosage de la phenformine a été réalisée dans les laboratoires de toxicologie du C.H.U.L. Elle est basée sur une analyse chromatographique en phase gazeuse avec capture d'électron, une modification de la méthode de Matin [8].

---

* Soumis et publié comme résumé dans le programme de la 36e réunion annuelle de l'Association américaine du diabète, San Francisco, Calif., les 20, 21, 22 juin 1976. Présenté à la 18e réunion annuelle du Club de recherches cliniques du Québec, Mont-Orford, du 14 au 17 octobre 1976.

[1] Professeur agrégé, département de médecine, Faculté de médecine, Université Laval. Service d'endocrinologie, Centre Hospitalier de l'Université Laval.

[2] Etudiante en médecine (2e année, 1974-75). Travail effectué dans le cadre d'un stage d'été en recherches, 1975.

[3] Chimiste. Laboratoire du Centre régional de toxicologie, C.H.U.L.

[4] Chef de laboratoire. Centre régional de toxicologie, C.H.U.L.

RÉSULTATS

Les 55 diabétiques avaient à jeun un taux plasmatique moyen de phenformine de 51 ng/ml, valeur qui s'élevait à 87 ng/ml trois heures après la prise de 50 mg du médicament (Fig. 1). Toutefois, quatre

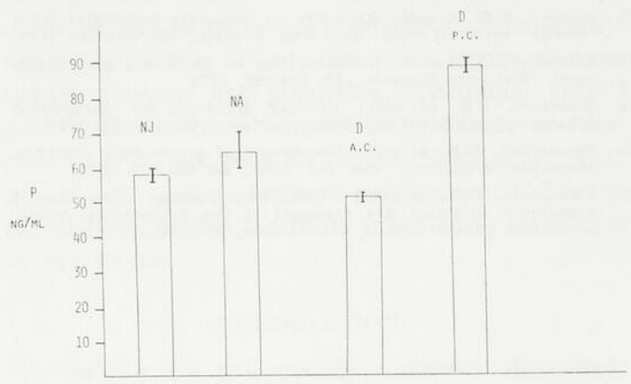


Fig. 1 — Niveaux sanguins de phenformine chez les sujets témoins, jeunes et âgés, et diabétiques à jeun et trois heures après la prise du médicament.

diabétiques prenaient habituellement leur médication — une première ou une deuxième dose — le soir au souper. De plus, quatre avaient un BUN légèrement au-dessus de la normale et six autres, pour des raisons mal connues, ont montré un taux plasmatique à trois heures inférieur à celui obtenu à jeun. En tenant compte de ces facteurs et en calculant l'augmentation moyenne des 45 diabétiques restants recevant une dose unique le matin, celle-ci était de 30 ng/ml pour 22 diabétiques de moins de 60 ans et 46 ng/ml pour 23 de plus de 60 ans. Cette différence est significative ($p < 0.05$) (Fig. 2). Quant aux 4 diabétiques porteurs d'un BUN élevé, leur niveau de base moyen à 65 ng/ml s'est élevé à 137 ng/ml, soit une augmentation de 72 ng/ml.

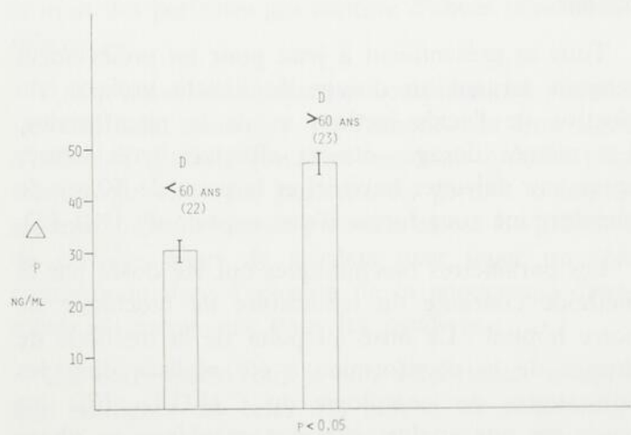


Fig. 2 — Augmentation des niveaux sanguins de phenformine trois heures après la prise du médicament chez les diabétiques jeunes en comparaison avec les diabétiques âgés.

Chez les sujets-témoins, trois heures après la prise de phenformine, les niveaux sanguins atteignaient 54 ng/ml chez les jeunes et 65 ng/ml chez ceux de plus de 60 ans. Cette différence n'est pas significative (Fig. 1).

Du côté de l'acide lactique sérique, les niveaux moyens sont de façon significative plus élevés chez les diabétiques comparés aux témoins jeunes, à la fois à jeun (14.8 mg% ± 0.75 vs 9.2 ± 0.6) et 3 heures (16.7 mg% ± 0.69 vs 9.13 mg% ± 0.35) après la prise de phenformine. Toutefois, si on divise les sujets — témoins et diabétiques — en deux groupes avant et après l'âge de 60 ans, la différence dans les résultats de la lactacidémie se retrouve dans le groupe des jeunes, soit les diabétiques jeunes comparés aux témoins jeunes (Fig. 3). Après 60

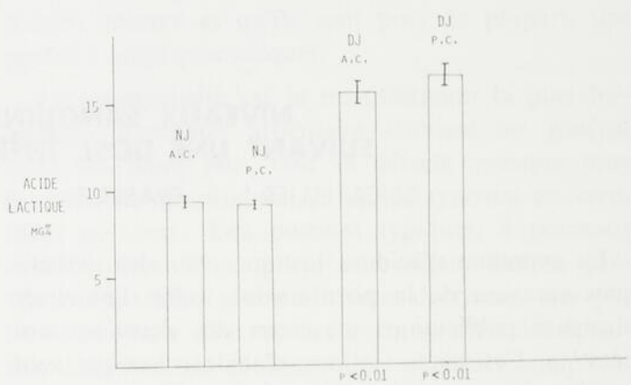


Fig. 3 — Niveaux sanguins d'acide lactique chez les diabétiques jeunes comparés aux témoins jeunes.

ans, les niveaux d'acide lactique à jeun et 3 heures après la prise de phenformine sont sensiblement identiques chez les diabétiques et les sujets témoins (Fig. 4).

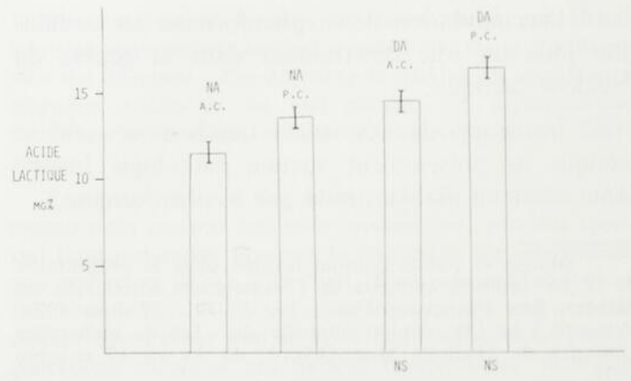


Fig. 4 — Niveaux sanguins d'acide lactique chez les diabétiques âgés comparés aux témoins âgés.

COMMENTAIRES

Cette étude, malgré une distribution non harmonieuse des sujets témoins en regard du groupe des diabétiques et des conditions d'observation non ri-

goureuses, permet quand même quelques commentaires :

1. Elle confirme l'effet désastreux de l'atteinte de la fonction rénale sur les niveaux sanguins de phenformine, rejoignant là plusieurs autres observations récentes [5, 2]. Nous avons personnellement pu effectuer ces mêmes dosages dans un cas d'acidose lactique avec prise de phenformine chez une diabétique porteuse d'une néphropathie diabétique, avant, pendant et après traitement par hémodialyse. Après un traitement médical de quelques heures, au début de l'hémodialyse, la phenformine atteint un taux de 455 ng/ml et l'abaissement des niveaux sanguins de phenformine par épuration extra-rénale évolue en parallèle avec l'amélioration clinique [9].

2. En l'absence d'hyperazotémie, l'âge semble un facteur favorisant des niveaux plus élevés de phenformine. En guise d'explication, on peut invoquer la diminution physiologique de la fonction rénale à partir de 40 ans et le fait que les diabétiques, à cause de leur maladie vasculaire glomérulaire, peuvent subir une intensification de ce phénomène. Si les niveaux sanguins élevés de phenformine sont un facteur important dans la production d'acidose lactique chez ces diabétiques, l'emploi de ce médicament chez les sujets âgés devient un risque potentiel qu'il faut évaluer en regard de ses mérites thérapeutiques.

3. Il faut enfin souligner le fait que le diabète semble également contribuer à une élévation des niveaux d'acide lactique. Nous n'avons pas d'explication pour cette constatation, mais il nous semble assez invraisemblable que les chiffres atteints puissent se comparer avec ceux rencontrés dans l'acidose lactique. D'ailleurs, dans ce contexte, il devient surprenant de constater l'absence d'élévation significative de la lactacidémie chez les diabétiques âgés, comparés aux témoins âgés. Nous croyons plutôt, comme il a été démontré par Warma [10], que la phenformine plutôt que le diabète, devient le facteur décisif pouvant conduire à l'acidose lactique lorsque d'autres circonstances comme l'insuffisance rénale modifient la susceptibilité du terrain. Parmi ces facteurs contributoires, nous voudrions maintenant ajouter celui de l'âge qui pourrait expliquer ces nombreux cas d'acidose lactique au phenformine sans autre pathologie concomitante.

CONCLUSION

Dans un éditorial récent qui se veut un adieu à la phenformine, Williams [11] exprime l'avis qu'à la suite des observations des dernières années, il devient difficile de justifier l'emploi de cette médication dans le traitement du diabète. Plus récemment et plus près de nous, Benoit et coll. [12], suite à la publication de sept cas d'acidose lactique reliée à la phenformine, considèrent « cette médication dangereuse; son usage nous apparaît formellement contre-indiqué chez les vieillards, les insuffisants rénaux ou hépatiques de même que ceux qui sont atteints de maladie cardio-vasculaire ».

Nous partageons cette conclusion et croyons que la démonstration de niveaux sanguins de phenformine qui ont tendance à s'élever avec l'âge devient un argument de plus à son appui. Nous pouvons seulement nous demander pourquoi il a fallu 10 à 15 ans d'utilisation de cette médication avant de réaliser son faible potentiel thérapeutique et son risque important de toxicité dans ce vaste réservoir de diabétiques de plus de 60 ans.

Résumé

Utilisant une méthode de dosage de la phenformine basée sur une analyse chromatographique en phase gazeuse avec capture d'électron, les auteurs ont évalué les niveaux sanguins de phenformine chez 55 diabétiques traités avec cette médication, 10 sujets témoins jeunes entre 20 et 30 ans et 9 sujets témoins de plus de 60 ans. Trois heures après la prise de 50 mg de phenformine sous forme de DBI-TD, les niveaux sanguins s'élèvent de façon significativement plus élevée chez les diabétiques de plus de 60 ans, comparés à ceux de moins de 60 ans. L'augmentation est encore plus grande chez 4 diabétiques porteurs d'un BUN élevé, méconnu auparavant. L'acide lactique sérique est plus élevé chez les diabétiques jeunes, comparés aux témoins jeunes, mais cette augmentation demeure modeste même si elle est significative. Elle ne se retrouve pas chez les diabétiques âgés comparés aux témoins âgés. Les auteurs croient avoir apporté un argument de plus qui rend potentiellement dangereux l'emploi de la phenformine chez les diabétiques âgés, même en l'absence de pathologie concomitante reconnue jusqu'ici comme favorisant la survenue d'acidose lactique.

Summary

Using a gas-liquid chromatography analysis method with an electron capture detector, the authors have studied phenformin blood levels in three groups of subjects: 55 diabetics receiving this medication, 10 normal subjects aged 20 to 30 and 9 normal subjects more than 60 years of age. Three hours after taking phenformin (DBI-TD), blood levels increases were significantly greater in older diabetics compared to those under 60. This increment was still higher in 4 diabetics in whom an elevated BUN was discovered. Serum lactic acid levels were also significantly higher in young diabetics compared to young normals. This could not be demonstrated in older diabetics compared to older normals. The authors believe these data can be

regarded as one more argument against the use of phenformin in older diabetics, even in the absence of other recognized pathological conditions which can precipitate lactic acidosis in these diabetics.

REMERCIEMENTS

Les auteurs désirent remercier M. Guy Bélanger et ses collaborateurs du service de biochimie du C.H.U.L. pour les dosages des paramètres biochimiques, le docteur Claude Paradis qui nous a facilité l'accès à des témoins âgés, le docteur André Nadeau, chef du service d'endocrinologie du C.H.U.L. pour la présentation de ce travail au Mont-Orford en octobre 1976, Mlle Ginette Lapierre pour son travail secrétarial et Mme Suzanne Rousseau-Migneron pour le travail statistique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brach, B.B., Blackard, W. et Rothschild, H.: A review of deaths due to suspected lactic acidosis at a large metropolitan hospital. *South. Med. J.*, **68**: 202-205, 1975.
2. Assan, R., Heuclin, C., Girard, J.-R., LeMaire, F. et Attali, J.-R.: Phenformin-induced lactic acidosis in diabetic patients. *Diabetes*, **24**: 791-800, 1975.
3. Williams, D.N., Knight, A.H. et Goldberg, D.M.: Lactic acidosis and hyperamylasaemia associated with phenformin therapy. *Postgrad. Med. Journ.*, **50**: 765-766, 1974.
4. Romankiewicz, J.S.: Phenformin-associated lactic acidosis: a review. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **32**: 502-507, 1975.
5. Conlay, L.A. et Loewenstein, J.E.: Phenformin and lactic acidosis. *J.A.M.A.*, **235**: 1575-1578, 1976.
6. Fulop, M. et Hoberman, H.D.: Phenformin-associated metabolic acidosis. *Diabetes*, **25**: 292-296, 1976.
7. Papper, S.: The effects of age in reducing renal function. *Geriatrics*, **28**: 83-87, 1973.
8. Matin, S.B., Karam, J.H. et Forsham, P.H.: Simple electron capture gas chromatographic method for the determination of oral hypoglycemic biguanides in biological fluids. *Anal. Chem.*, **47**: 545-548, 1975.
9. Warren, Y., Belleau, L. et Catellier, C.: Observation personnelle non publiée.
10. Varma, S.K., Heaney, S.J., Whyte, W.G. et Walker, R.S.: Hyperlactataemia in phenformin-treated diabetics. *Brit. Med. Journ.*, **1**: 205-206, 1972.
11. Williams, R.H. et Palmer, J.P.: Farewell to phenformin for treating diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.*, **83**: 567-568, 1975.
12. Benoit, R., Lacroix, A., D'Amico, P., Pesant, P. et Matte, R.: Acidose lactique et phenformine. *Union Méd. Can.*, **105**: 1810-1814, 1976.

L'UTILISATION DU BICARBONATE DE SODIUM DANS LA PRÉVENTION DE LA PNEUMONITE D'ASPIRATION

Henri DESMEULES, F.R.C.P.(C), Louis FOURNIER, F.R.C.P.(C)
et Paul-René TREMBLAY, F.R.C.P.(C)

La pneumonite d'aspiration ou syndrome de Mendelson [1] constitue l'une des complications les plus redoutables qui peut survenir au cours de la période anesthésique. Cette complication est une cause majeure de décès en anesthésie [2, 3, 4, 5]. Ainsi, malgré les progrès réalisés par l'anesthésie au cours des dernières décennies, les régurgitations et les vomissements constituent toujours un danger important, particulièrement en anesthésie obstétricale et en anesthésie d'urgence. En raison de la gravité de cette complication, plusieurs techniques ont été préconisées afin d'en prévenir l'apparition [3, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Mendelson [1] et plus récemment Taylor [12], Exarhos [13] et Lahiri [14] ont suggéré que l'administration par voie orale d'alcalin avant l'induction de l'anesthésie serait une méthode efficace de prévenir la pneumonite d'aspiration dans l'éventualité de régurgitations ou de vomissements avec aspiration bronchique. En effet, en 1952, Teabeaut [15] a démontré que le pH du liquide gastrique doit être inférieur à 2.5 pour produire une pneumonite. Dans leur publication, Taylor et ses coll. [12] ont démontré que l'administration de 14 cc d'un mélange de trisilicate de magnésium était suffisant pour élever le pH du liquide gastrique au-dessus du seuil critique.

Le but de notre travail a été de vérifier l'efficacité d'une solution de bicarbonate de sodium (7.5%) à neutraliser l'acidité d'une solution d'HCL *in vitro* ainsi que la possibilité d'utiliser en clinique cette solution en vue de prévenir la pneumonite d'aspiration.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

A. *Étude* in vitro

Par cette étude, nous avons évalué la quantité d'une solution de bicarbonate de sodium à 7.5% requise pour élever le pH d'une solution d'acide chlorhydrique jusqu'à un niveau inoffensif pour la muqueuse bronchique et pour le parenchyme pulmonaire.

Une solution d'acide chlorhydrique à 0.16 M a été préparée et maintenue à 37° C. Le pH de cette solution était de 1.55. Nous avons préparé 50 cc de cette solution, quantité qui correspond au résidu gastrique moyen. Pour neutraliser l'acide chlorhydrique, nous avons utilisé une solution de NAHCO3 à 7.5%. Le pH de la solution d'acide chlorhydrique a été mesuré après l'addition de chaque cc de NAHCO3 jusqu'à ce que 10 cc aient été ajoutés, puis après addition de 20, 30, 40 et 50 cc de NAHCO3.

B. *Étude* in vivo

Cette étude a porté sur 21 patients adultes dont huit femmes et treize hommes. Tous ces patients ont été soumis à une préparation conventionnelle

en vue d'une anesthésie générale élective. Après induction de l'anesthésie et intubation endotrachéale, une sonde gastrique a été mise en place, puis un échantillon de liquide gastrique de 5 cc a été prélevé et le pH a été mesuré. Par la suite, 10 cc d'une solution de bicarbonate de sodium à 7.5% ont été injectés par la sonde gastrique, suivis de 10 cc d'air afin de s'assurer que toute la quantité de NAHCO3 administrée parvienne à l'estomac. Après cinq minutes, un nouvel échantillon de 5 cc de liquide gastrique a été prélevé afin d'en mesurer le pH.

RÉSULTAT

A. *Étude* in vitro

Les résultats de cette étude sont compilés sur le Tableau I et sur la Fig. 1. On note qu'après addition de 4 cc de NAHCO3 à 7.5%, le pH de la solution d'acide chlorhydrique a passé de 1.55 à 5. Après addition de 10 cc de bicarbonate de sodium, le pH de la solution a atteint 6.6. Par la suite, la courbe s'est émoussée progressivement et, après addition de 50 cc de bicarbonate de sodium, le pH de la solution était de 7.45.

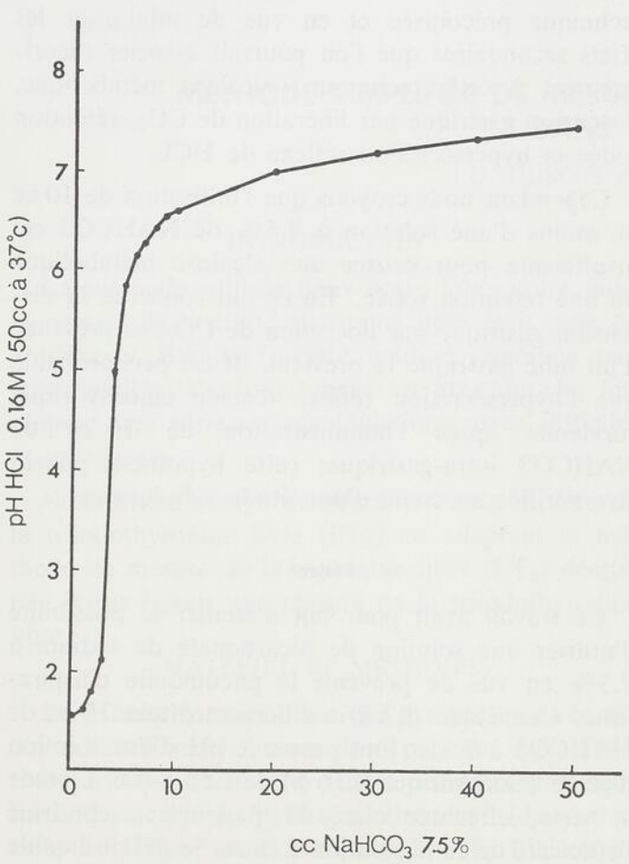


Fig. 1 — Etude *in vitro*. Neutralisation d'une solution 0.16 d'HCL (pH 1.55) par addition de $NAHCO_3$.

TABLEAU I

VARIATION DU pH D'UNE SOLUTION DE 50 cc D'HCL (pH INITIAL 1.55) APRÈS ADDITION PROGRESSIVE DE $NAHCO_3$

cc $NaHCO_3$	*pH HCl*
0	1.55
1	1.6
2	1.8
3	2.1
4	5.0
5	5.85
6	6.15
7	6.3
8	6.45
9	6.55
10	6.6
20	7.0
30	7.2
40	7.35
50	7.45

B. *Étude* in vivo

Les résultats de l'étude *in vivo* apparaissent au Tableau II. Cette étude a démontré chez les 21 patients qui y ont été soumis, que 10 cc de bicarbonate de sodium provoquent un effondrement de l'acidité du liquide gastrique. Avant l'administration de NAHCO3, le pH moyen du liquide gastrique chez ces patients était de 2.42, s'échelonnant de 1.5 à 3.7. Chez 12 patients, le pH initial était de 2.5 ou moins. Le pH moyen à la suite de l'administration de bicarbonate de sodium était de 8.06. Tous les patients avaient un pH supérieur à 7.2 et tous, sauf un, au dessus de 7.5 à la suite de l'administration de 10 cc de bicarbonate de sodium.

TABLEAU II

VARIATION DU PH DU LIQUIDE GASTRIQUE APRÈS ADMINISTRATION DE 10 cc $NaHCO_3$ 7.5%

Patient	*pH pré $NAHCO_3$*	*pH post $NAHCO_3$*
1	2.3	8.1
2	3.5	8.2
3	1.6	7.7
4	3.7	7.55
5	2.65	7.9
6	1.5	7.9
7	2.5	8.0
8	2.5	8.6
9	2.8	8.5
10	1.6	8.5
11	2.6	8.2
12	2.7	8.3
13	1.75	7.6
14	3.2	8.0
15	2.5	8.4
16	1.8	8.3
17	2.7	7.95
18	1.8	7.2
19	2.6	8.0
20	2.2	8.3
21	2.4	8.2

DISCUSSION

Plusieurs techniques et méthodes ont été préconisées afin de prévenir la pneumonite d'aspiration qui

est l'une des principales causes de décès attribuables à l'anesthésie [3 à 11]. L'efficacité et la sécurité de la plupart des méthodes proposées sont variables et souvent liées à l'expérience et à la dextérité de celui qui les utilise. Il y a quelques années, Taylor [12] exploitait une idée soumise par Mendelson en 1946 [1] et démontrait que l'alcalinisation du liquide gastrique à la période préopératoire par du trisilicate de magnésium constituait une technique simple de prévenir la pneumonite d'aspiration. Cette étude a également permis de démontrer que l'hydroxyde d'aluminium est beaucoup moins efficace pour élever le pH du liquide gastrique au-dessus de 2.5, niveau considéré comme critique pour la production de lésion bronchopulmonaire. Cependant, le trisilicate de magnésium comporte certains désavantages: c'est une préparation peu disponible dans nos hôpitaux, son début d'action est relativement lent et Taylor [12] a démontré expérimentalement que le trisilicate de magnésium, lorsque instillé dans l'arbre trachéobronchique, cause des réactions inflammatoires au niveau du poumon. De plus, récemment, ce même auteur a rapporté un cas où l'administration de trisilicate de magnésium a été insuffisant pour prévenir les effets d'une aspiration du contenu gastrique [19]. Nous avons donc voulu investiguer l'utilisation de bicarbonate de sodium à 7.5% pour élever le pH du liquide gastrique et ainsi prévenir la pneumonite d'aspiration dans l'éventualité d'une aspiration trachéobronchique. Nous avons choisi cette solution parce que son action est immédiate et qu'elle est disponible commercialement en vue d'utilisation i.v. *. De plus, des solutions de NAHCO3 ont été instillées dans l'arbre trachéobronchique sans causer de lésions inflammatoires au niveau du poumon [16, 18].

Cette étude nous a permis de démontrer *in vitro* que 4 cc d'une solution à 7.5% de bicarbonate de sodium élevait le pH d'une solution de 50 cc d'acide chlorhydrique à 0.16 M de 1.5 à 5. Ces résultats corroborent en partie l'étude de Lahiri [14], quoique le protocole expérimental de cet auteur soit différent de celui que nous avons utilisé. L'énorme pouvoir de neutralisation de cette solution s'est confirmé *in vivo*. En effet, chez tous les patients étudiés quel que fut le pH initial ou le résidu gastrique, 10 cc de cette solution ont suffi pour élever le pH du liquide gastrique au-dessus de 7.2, ce qui est très éloigné du pH critique. Il est à remarquer que ce seuil critique du pH du liquide gastrique est possiblement plus élevé que 2.5 comme l'avait suggéré Teabeaut [15]. En effet, récemment, Taylor [19] a rapporté un cas de pneumonite d'aspiration chez un patient qui a aspiré du liquide gastrique dont le pH était de 3.5.

* Cette présentation a été remplacée récemment par une solution de 8.4%.

CONCLUSION

En conclusion, nous croyons que 10 cc d'une solution à 7.5% de bicarbonate de sodium, lorsque administrée par la bouche ou encore instillée dans l'estomac quelques minutes avant l'induction de l'anesthésie, constitue un excellent moyen de prévenir la pneumonite d'aspiration et que cette méthode devrait être utilisée chez tous les patients soumis à une anesthésie générale et susceptibles de présenter des vomissements ou des régurgitations de liquide gastrique.

Une étude subséquente devra être faite en vue de déterminer si la quantité de NAHCO3 administrée peut être réduite sans diminuer l'efficacité de la technique préconisée et en vue de minimiser les effets secondaires que l'on pourrait associer théoriquement à cette technique : alcalose métabolique, distension gastrique par libération de CO_2, rétention sodée et hypersécrétion réflexe de HCL.

Cependant nous croyons que l'utilisation de 10 cc ou moins d'une solution à 7.5% de NAHCO3 est insuffisante pour causer une alcalose métabolique ou une rétention sodée. En ce qui concerne la distension gastrique par libération de CO_2, la présence d'un tube gastrique la prévient. Il est peu probable que l'hypersécrétion réflexe d'acide chlorhydrique survienne après l'administration de 10 cc de NAHCO3 intra-gastrique; cette hypothèse pourra être vérifiée au cours d'une étude subséquente.

Résumé

Ce travail avait pour but d'étudier la possibilité d'utiliser une solution de bicarbonate de sodium à 7.5% en vue de prévenir la pneumonite d'aspiration. Une étude *in vitro* a démontré que 10 cc de NAHCO3 à 7.5% font passer le pH d'une solution d'acide chlorhydrique 0.16 M de 1.55 à 6.6. L'étude *in vitro*, effectuée chez 21 patients, a confirmé l'efficacité de cette solution à élever le pH du liquide gastrique au-dessus du seuil critique. Nous croyons que la technique proposée constitue un moyen efficace de prévenir la pneumonite d'aspiration et qu'elle pourrait être utilisée chez tous les patients susceptibles de présenter une aspiration de liquide gastrique au cours de la période anesthésique.

Summary

This paper studies the use of a sodium bicarbonate solution (7.5%) to prevent aspiration pneumonia. Both

the *in vitro* and *in vivo* studies demonstrated that 10 cc of the solution, when administered before the induction of anesthesia, constitute a safe method to prevent aspiration pneumonia.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mendelson, C.L.: The Aspiration of Stomach Contents into the Lungs during Obstetric Anesthesia. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **52:** 191, 1946.
2. Bannister, W.K. et Sattilaro, A.J.: Vomiting and Aspiration during Anesthesia. *Anesthesiology*, **23:** 251, 1962.
3. Edwards, G., Morton, H.J.V., Park, E.A. et Wylie, W.D.: Death Associated with Anaesthesia, a Report of 1000 Cases. *Anaesthesia*, **11:** 194, juillet 1956.
4. Craford, J.S.: The Anaesthetist's Contribution to Maternal Mortality. *Brit. J. Anaesth.*, **62:** 70, 1970.
5. Crawford, J.S.: Maternal Mortality Associated with Anaesthesia. *Lancet*, **2:** 918, 1972.
6. Salem, M.R.: Anesthetic Management of Patients with "a Full Stomach", a Critical Review. *Anesth. Analg.*, **49:** 47, 1970.
7. Hodges, R.J.H., Tunstall, M.E. et Bennet, J.R.: Vomiting and the Head up Position. *Brit. J. Anaesth.*, **32:** 619, 1960.
8. Sellick, B.A.: Cricoid Pressure to Control Regurgitation of Stomach Contents during Induction of Anaesthesia. *Lancet*, **2:** 404, 1961.
9. Ginffrida, J.B. et Bizzarri, D.: Intubation of the Oesophagus: Its Role in Preventing Aspiration Pneumonia and Asphyxial Death. *Am. J. of Surgery*, **93:** 329, 1957.
10. Weaver, D.C.: Preventing Aspiration Deaths during Anesthesia. *J.A.M.A.*, **188:** 871, 1964.
11. Wyekoff, C.C.: Aspiration during Induction of Anaesthesia. *Anesth. Analg.*, **38:** 5, 1959.
12. Taylor, G. et Pryse-Daines, J.: The Prophylactic use of antacids in the Prevention of the Acid-Pulmonary-Aspiration Syndrome. *Lancet*, **1:** 288, 1966.
13. Exarhos, N.D., Logan, W.D., Abott, O.A. et Hatcher, M.: The Importance of pH and Volume in Tracheo-Bronchial Aspiration. *Dis. Chest*, **47:** 167, 1965.
14. Lahiri, S.K., Thomas, T.A. et Hodgson, R.M.H.: Single Dose Antacid Therapy for Prevention of Mendelson's Syndrome. *Brit. J. Anaesth.*, **45:** 1143, 1973.
15. Teabeault, J.R.: Aspiration of Gastric Contents, Experimental Study. *Amer. J. Path.*, **28:** 51, 1952.
16. Lewinski, A.: Evaluation of Methods Employed in the Treatment of the Chemical. *Pneumonitis of Aspiration*, **26:** 37, 1965.
17. Wamberg, K. et Zeskov, B.: Experimental Studies on the Course and Treatment of Aspiration Pneumonitis. *Anesth. Analg.*, **45:** 230, 1966.
18. Bannister, W.K. et coll.: Therapeutic Aspects of Aspiration Pneumonitis in Experimental Animals. *Anaesthesiology*, **22:** 440, 1961.
19. Taylor, G.: Acid Pulmonary Aspiration Syndrome after Antacids. *Brit. J. Anaesth.*, **47:** 615, 1975.

MÉTHODE SIMPLIFIÉE DE MESURE DE LA TRIIODOTHYRONINE LIBRE DANS LE SÉRUM

J.D. DUBOIS et J.H. DUSSAULT [1]

INTRODUCTION

La méthode utilisée dans notre laboratoire pour la mesure de la triiodothyronine libre était celle de Sterling et Brenner [1]; cette méthode quoique très reproductible, s'avérait longue en procédure et impliquait une série de manipulations assez difficiles et critiques.

Nous avons essayé de simplifier cette mesure de la triiodothyronine libre (FT_3) en adaptant la méthode de mesure de la thyroxine libre (FT_4) décrite par Irvine [2] pour une mesure de la triiodothyronine libre.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La triiodothyronine libre (FT_3) a été mesurée sur des échantillons de sérum de 6 patients hypo-TBG, 6 hyper-TBG et chez 6 sujets normaux par deux méthodes: celle de Sterling et Brenner [1] (dialyse) et celle de Irvine [2] modifiée pour la FT_3 (liaison au Sephadex). Des sujets hypo-TBG et hyper-TBG ont été choisis à cause de la variation de la fraction libre de la FT_3 dans ces deux anomalies sans toutefois remarquer de variation dans la concentration en valeurs absolues [3].

[1] Service d'endocrinologie-métabolisme, le Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec, Canada.

Pour tirés à part: Jean H. Dussault, M.D., M.Sc., Laboratoire de recherches en endocrinologie et métabolisme, le Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec, P.Q., Canada G1V 4G2.

EXPÉRIENCES PRÉLIMINAIRES

Quelques expériences préliminaires ont dû être faites pour déterminer la valeur de quelques paramètres essentiels aux calculs de la concentration de la FT_3.

VOLUME DE LA PHASE AQUEUSE

Le volume de la phase aqueuse du système a été mesuré dans un bain-marie à 37°C: 2 ml de tampon Tris ont été ajoutés à 500 mg de Séphadex *coarse* dans des tubes à essais. Après avoir mélangé cette solution pendant 5 minutes, nous avons ajouté 2 ml de sérum contenant une quantité connue de T_3-I^{125}. Après avoir mélangé pendant 5 minutes additionnelles, nous avons compté des aliquots du surnageant dans un compteur gamma (Nuclear Chicago, modèle 1185) et avons calculé que le volume de la phase aqueuse du système était de 2.72 $\pm$ 0.02 ml.

RAPPORT DE LA FRACTION LIBRE/FRACTION LIÉE AU SÉPHADEX

Le rapport de la fraction libre/fraction liée au Séphadex du système a été calculé avec la même méthode que celle utilisée pour la mesure de la FT_3 *(vide infra)*, mais sans sérum. Brièvement, 4 ml de tampon contenant de la T_3-I^{125} ont été ajoutés à 500 mg de Séphadex, mélangés pendant 10 minutes

à 37°C, et un aliquot de surnageant a été compté. Dans ce système, toute la T_3 dans la phase aqueuse est libre, tandis que le reste est lié au Séphadex. Nous avons calculé que le rapport de la fraction libre/fraction liée au Séphadex dans ce système était de 0.142 ± 0.001.

MÉTHODE DE MESURE DE LA FT_3

La solution de départ utilisée était la même que celle décrite par Irvine pour la mesure de la FT_4: 50 µg T_4 par ml de propylène-glycol: eau (1:1) contenant 0.005M NaOH. Pour l'essai comme tel, une solution de propylène-glycol:eau:NaOH a été ajoutée, en plus de la T_3-I^{125} à la solution initiale pour arriver à une solution finale ayant une concentration de 0.4 µg T_4 et approximativement 4×10^6 cpm de T_3-I^{125} par ml. Cette dilution a été constituée pour conserver le rapport hormones thyroïdiennes: protéines liantes identique à celui existant dans le sérum.

À 100 µl de sérum étaient ajoutés 5 µl de la solution finale et le tout était complété à 10 ml avec du tampon Tris. Après avoir bien mélangé, 1.5 ml était transféré dans un autre tube pour servir de standard, et 4 ml en duplicata étaient incubés à 37°C pendant 10 minutes en présence d'exactement 500 mg de Séphadex *coarse*. Le Séphadex était maintenu en suspension dans le liquide par un jet d'air intermittent (fréquence d'environ 60 jets/minute) directement dans le fond du tube. Une fois ces 10 minutes écoulées, nous laissions reposer la solution pour que le Séphadex se dépose et le surnageant était compté dans un compteur gamma pendant une minute. Par la suite une série de calculs nous permettait de calculer le pourcentage et la concentration de la triiodothyronine libre.

Voici un exemple des calculs faits pour trouver la concentration et le pourcentage de FT_3:

1.5 ml de standard comptait 7295 cpm, de sorte que le nombre total de comptes dans le système (4 ml) était de $(4 \div 1.5) \times 7295 = 19453$ cpm. L'aliquot du surnageant (1.5 ml) après incubation avait un nombre de comptes de 4012 cpm. Le volume total de la phase aqueuse étant de 2.72 ml *(vide supra)*, les comptes de la phase aqueuse étaient donc de $(2.72 \div 1.5) \times 4012 = 7275$ cpm. Donc la T_3-I^{125} liée au Séphadex était de $19453 - 7275 = 12178$ cpm. Puisque le rapport de la fraction libre/fraction liée au Séphadex était de 0.142 *(vide supra)*, le nombre de comptes de la T_3-I^{125} libre était donc de 1729 cpm. La fraction de T_3 libre dans la phase aqueuse était de $1729 \div 7275 = 0.2377\%$. La concentration en valeur absolue est obtenue en multipliant la concentration sérique de T_3 par le pourcentage de la fraction libre.

Les concentrations de T_3 ont été mesurées par une technique de radioimmunoétalonnage à double anticorps spécifiques [4].

RÉSULTATS

Au départ, nous avons utilisé la méthode décrite par Irvine [2] en prenant comme solution initiale une solution contenant de la T_3 non radioactive à une concentration de 50 µg/ml en lieu et place de la T_4 non radioactive tel que décrit par l'auteur. Les résultats obtenus de cette façon étaient très éloignés des valeurs obtenues par la méthode de Sterling et Brenner [1]. Le Tableau I illustre ces différences. Ces différences marquées s'expliquent par une variation du rapport hormones thyroïdiennes: protéines liantes de la solution par rapport à celui du sérum normal.

TABLEAU I

COMPARAISON DES VALEURS DE T_3 LIBRE OBTENUES PAR LA MÉTHODE DE STERLING ET BRENNER ET PAR CELLE DE IRVINE DONT LA SOLUTION INITIALE CONTENAIT DE LA T_3 NON RADIOACTIVE

Patient No.	*Dialyse* %	*Séphadex* %
3308	0.19	0.054
3341	0.19	0.058
3357	0.12	0.108
3358	0.21	0.151
3039	0.32	0.20
3085	0.25	0.13

Nous avons par la suite changé la solution de départ pour revenir à celle de Irvine avec de la T_4 non radioactive à une concentration de 50 µg de T_4/ml et une concentration finale de 0.4 µg T_4 avec 4×10^6 cpm de T_3-I^{125}, respectant ainsi le rapport hormones thyroïdiennes: protéines liantes.

Le Tableau II illustre les valeurs de la triiodothyronine libre (FT_3) mesurées par la méthode de Sterling et Brenner [1] et par celle de Irvine [2], obtenues chez des patients hypo-TBG, hyper-TBG et chez des patients normaux, dont tous les paramètres de la fonction thyroïdienne étaient dans les limites de la normale.

Les hyper-TBG avaient une concentration absolue de FT_3 et un pourcentage significativement plus petits ($p < 0.05$) que ceux des sujets normaux lorsque mesurés par la méthode de Irvine (0.181 ± 0.011% et 196 ± 27 pcg/100 ml à comparer à 0.226 ± 0.010% et 241 ± 19 pcg/100 ml) alors que nous ne remarquons aucune différence lorsque ces paramètres sont mesurés par la méthode de Sterling et Brenner.

TABLEAU II

VALEURS DU POURCENTAGE ET DE LA CONCENTRATION DE TRIIODOTHYRONINE LIBRE MESURÉES SELON UNE TECHNIQUE PAR DIALYSE ET UNE TECHNIQUE DE LIAISON AU SÉPHADEX, CHEZ DES SUJETS HYPO-TBG, NORMAUX ET HYPER-TBG

	T_3	*Dialyse*		*Séphadex*	
	(ng/100 ml)	*%*	*concentr. (pcg/100 ml)*	*%*	*concentr. (pcg/100 ml)*
Hyper-TBG (N = 6)	113±14.5 *	0.171±0.012	195±30	0.181±0.011	196±27
Normaux (N = 6)	108±12.8	0.183±0.014	194±16	0.226±0.010	241±19
Hypo-TBG (N = 6)	91±16.2	0.208±0.008	185±26	0.239±0.009	212±27

* Moyenne ± 1 écart-type de la moyenne.

Le pourcentage de T_3 libre des sujets hypo-TBG est significativement plus élevé que ceux des sujets normaux selon les deux méthodes ($p < 0.05$), alors que les concentrations en valeurs absolues ne diffèrent pas l'une de l'autre.

Nous remarquons des différences significatives dans le pourcentage de T_3 libre entre les deux techniques à l'intérieur du groupe des sujets normaux ($p < 0.05$) et du groupe des sujets hypo-TBG ($p < 0.05$). Le pourcentage de T_3 libre est le même pour le groupe des patients hyper-TBG. Cependant, aucune différence significative n'est remarquée pour les concentrations absolues de T_3 libre dans un même groupe et ce pour les trois groupes concernés.

La Fig. 1 montre la courbe de corrélation obtenue entre les valeurs des pourcentages de T_3 libre

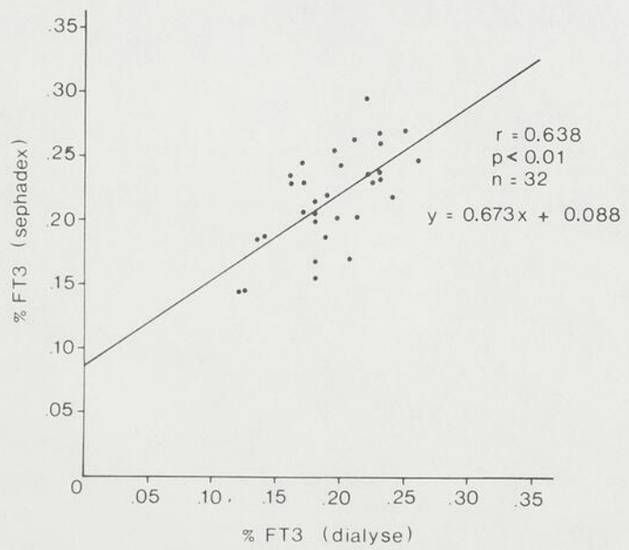


Fig. 1 — Droite de régression et coefficient de corrélation entre les pourcentages de FT_3 mesurés avec la méthode par dialyse (abscisses) et celle par liaison au Séphadex (ordonnées).

calculées selon la méthode de Sterling et Brenner et selon la méthode de Irvine. Nous retrouvons une corrélation significative ($p < 0.01$) de 0.638 entre les deux méthodes et l'équation de la droite est $y = 0.673x + 0.088$.

Les valeurs normales du pourcentage et de la concentration de la triiodothyronine libre retrouvées avec la méthode par liaison au Séphadex sont les suivantes: 0.211 — 0.246% (moyenne ± 2 écarts-types) et 148 — 541 pcg/100 ml de sérum à comparer à 0.22 — 0.38% et 100 — 600 pcg/100 ml de sérum pour la technique de Sterling et Brenner.

DISCUSSION

En appliquant la technique modifiée de Irvine pour la mesure de la thyroxine libre [2] pour mesurer les pourcentages et les concentrations de triiodothyronine libre, il est très important de tenir compte du rapport hormones thyroïdiennes: protéines liantes existant dans le sérum et de garder ce même rapport dans la solution utilisée pour la mesure de la T_3 libre. Lorsque ce rapport n'est pas conservé, des résultats aberrants apparaissent.

La méthode par Séphadex est plus précise que celle par dialyse, tel que démontré par la différence existant entre le pourcentage de T_3 libre des sujets hyper-TBG et celui des sujets normaux lorsque la méthode par Séphadex est utilisée, une différence qui n'est pas retrouvée par la méthode de dialyse. Par contre, cette dernière se révèle aussi efficace pour différencier les hypo-TBG que celle par Séphadex. En général, les valeurs des pourcentages de T_3 libre retrouvées par la méthode de Séphadex sont plus élevées que celles trouvées par la méthode de dialyse, expliquant les différences significatives existant entre les pourcentages de T_3 libre à l'intérieur d'un même groupe de sujets lorsque les deux méthodes sont utilisées. De plus, les variations sont moins fortes par la méthode de Séphadex que par celle de dialyse, tel que reflété par les coefficients de variation inter-groupes: celui de la méthode de dialyse est de 19.09% tandis que celui de la méthode de Séphadex est de 10.52% chez les sujets normaux.

La droite de corrélation montre une corrélation très significative entre les valeurs retrouvées avec les

deux méthodes, mais le taux de corrélation de 0.638 est affaibli par une corrélation plus faible dans les valeurs basses de pourcentage de T_3 libre. Cependant, un point très important est que les concentrations en valeur absolue ne sont pas différentes.

Donc, en résumé, la méthode de mesure de triiodothyronine libre par liaison au Séphadex en est une sensible, précise, plus reproductible et de loin beaucoup plus simple que celle par dialyse; en moins d'une heure nous pouvons avoir des résultats très précis des pourcentages et des concentrations de triiodothyronine libre chez plusieurs patients.

Résumé

Une méthode de mesure de la triiodothyronine libre (FT_3) a été mise au point en se basant sur la méthode de mesure de la thyroxine libre (FT_4) décrite par Irvine afin d'accélérer et de simplifier le processus de mesure de la T_3 libre. Les valeurs du pourcentage et de la concentration en valeurs absolues de T_3 libre ont été mesurées par une technique de dialyse et par la technique de liaison au Séphadex modifiée de Irvine chez 6 sujets hypo-TBG, 6 hyper-TBG et chez 6 sujets normaux. Avec cette dernière méthode, nous arrivons à des différences significatives dans les pourcentages de T_3 libre entre les hypo-TBG et les sujets normaux, ainsi qu'entre les sujets hyper-TBG et les sujets normaux. On obtient des valeurs plus élevées pour le pourcentage de FT_3 avec la méthode de Irvine pour les groupes de sujets normaux et hypo-TBG alors que les valeurs absolues ne diffèrent pas. Une corrélation significative ($p < 0.01$) de 0.638 existe entre les deux méthodes utilisées, mais la technique par dialyse est moins sensible que celle de liaison au Séphadex pour les basses valeurs. La technique de mesure par liaison au Séphadex de la T_3 libre se révèle sensible, précise, plus reproductible et beaucoup plus simple que celle par dialyse.

Summary

A simplified and rapid method for the measurement of free T_3 has been developed using the Sephadex method of Irvine and the results obtained in normal subjects, and patients with hypo and hyper-TBG-emia have been compared to the conventional dialysis method. There was a highly significant correlation ($r = 0.638$, $p < 0.01$) observed between the two methods and the Sephadex method was more sensitive in detecting low values. Significantly higher values in the percentage of free T_3 were observed in controls and in patients with hypo-TBG-emia by this new technique but the absolute values of free T_3 were not significantly different. There was no discernible difference observed in either the percentage of free T_3 or the absolute free T_3 concentration in the hyper-TBG-emia group. The Sephadex method for the measurement of free T_3 appears to be more sensitive, accurate and simpler than the conventional dialysis method.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier Madame Doris Pakenham pour son irremplaçable assistance technique ainsi que Madame Danielle Bouthillette pour sa patience lors de la dactylographie de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sterling, K. et Brenner, M.A.: Free thyroxine in Human Serum: Simplified Measurement with the Aid of Magnesium Precipitation. *J. Clin. Invest.*, **45**: 153-163, 1966.
2. Irvine, C.H.G.: Measurement of Free Thyroxine in Human Serum by a Sephadex Binding Method. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38**: 655-662, 1974.
3. Dussault, J.H., Fisher, D.A., Nicoloff, J.T., Row, V.V. et Volpé, R.: The effect of Alteration of Thyroxine Binding Capacity on the Dialyzable and Absolute Fractions of Triiodothyronine in Circulation. *Acta Endocrinol.*, **72**: 265-271, 1973.
4. Chopra, I.J., Ho, R.S. et Law, R.: An Improved Radioimmunoassay of Triiodothyronine in Serum: its Application to clinical and physiological studies. *J. Lab. Clin. Med.*, **80**: 729, 1972.

HYPERCHYLOMICRONÉMIE FAMILIALE : ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ LIPOLYTIQUE DANS UNE FAMILLE

Claude GAGNÉ [1, 2], Daniel BRUN, F.R.C.P.(C) [2], Sital MOORJANI, Ph.D. [2]
et Paul-J. LUPIEN, Ph.D. [2]

INTRODUCTION

L'hyperlipoprotéinémie (HPL) de type I (lipémie exogène ou lipido-dépendante) est une très rare anomalie métabolique qui se caractérise par la présence de chylomicrons dans le plasma prélevé après un jeûne de 12 heures. Ces chylomicrons, véhicules sanguins des graisses neutres (triglycérides, TG) d'origine alimentaire, flottent à la surface du plasma lorsque celui-ci repose pendant 24 heures à 4° C. Les principales caractéristiques biochimiques de l'HPL de type I sont donc les suivantes : collet crémeux de chylomicrons couronnant un plasma clair lorsque les conditions précitées de prélèvement et de conservation sont respectées; taux très élevé (sup. à 1000 mg/dl) de TG plasmatiques; taux variable du cholestérol (CH) plasmatique qui est normal ou légèrement élevé. Après injection I.V. d'héparine, l'activité lipolytique totale du plasma (PHLA) est abaissée [1]. La tare métabolique se révèle dès l'enfance et les sujets atteints présentent l'une ou l'autre des manifestations cliniques suivantes : douleurs abdominales, pancréatite, hépatosplénomégalie, xanthomes éruptifs et/ou rétine lipémique. Une diète sans graisses neutres a des effets drastiques : baisse rapide des TG plasmatiques et disparition de manifestations cliniques [1, 2, 3].

On admet que les TG d'origine alimentaire doivent être hydrolysés par une enzyme particulière, la lipoprotéine lipase (LPL) ou "clearing factor", avant d'être captés par les tissus, sinon ils s'accumulent dans le sang. Les travaux de Havel et Gordon [4], corroborés par ceux de Fredrickson et coll. [5], ont démontré deux phénomènes de première importance: l'injection I.V. d'héparine fait apparaître dans le plasma l'activité de la LPL; cette propriété de l'héparine ne s'observe pas chez les individus atteints d'HPL de type I. Cette maladie semble donc secondaire à un déficit congénital de la LPL. En effet, aucune des autres hypothèses physiopathologiques n'a pu être vérifiée, soit: la résistance *in vivo* à l'héparine, la présence d'inhibiteurs de la LPL ou la carence de l'un des cofacteurs connus de cet enzyme [4, 6-9].

Abréviations utilisées :

CH	=	cholestérol
HPL	=	hyperlipoprotéinémie
LPL	=	lipoprotéine lipase
PHLA	=	activité lipolytique posthéparine (post-heparin lipolytic activity)
TG	=	triglycéride
TGL	=	triglycéride lipase
TGL_h	=	triglycéride lipase « hépatique ».

Travail supporté en partie par les ministères des Affaires sociales et de l'Education de la province de Québec.

[1] Boursier de recherche du Conseil de recherches médicales du Canada.

[2] Centre de recherche des maladies lipidiques, Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec.

Toute correspondance doit être adressée à: Docteur Paul-J. Lupien, directeur, Centre de recherche des maladies lipidiques, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boulevard Laurier, Ste-Foy, P.Q. G1V 4G2.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

LES PATIENTS ET LEURS FAMILLES (Fig. 1)

Les familles L. et G. sont d'origine québécoise. La famille L. réside dans la région de Charlevoix alors que la famille G. est de l'Abitibi. En cours d'étude, un lien de parenté a été trouvé entre les deux familles : les 4 patients sont cousins au 3e degré par leur père et sont originaires de Charlevoix. Pour cette raison, les deux familles sont considérées comme de la même famille.

L'hyperchylomicronémie du propositus H.L. (IV-12) a été détectée par hasard, lors de tests de coagulation de routine précédant une chirurgie dentaire. Il était alors âgé de 7 ans, asymptomatique, mais présentait une hépatosplénomégalie. L'enquête familiale qui s'ensuivit, permit le dépistage de son frère, G.L. (IV-10), alors âgé de 10 ans. Il était aussi porteur d'une hépatosplénomégalie mais ne se plaignait d'aucun trouble particulier. Les deux furent soumis à une diète où les TG à chaînes longues furent largement substitués par des TG à chaînes moyennes [18]. En octobre 1974, le patient G.L. lâcha la diète à l'occasion d'un séjour dans un camp de vacances et présenta un épisode de pancréatite œdémateuse (amylase à 1480 U.I.) traité avec succès dans notre hôpital par des mesures conventionnelles. Chez le patient G.G. (IV-24), 17 ans, l'hyperchylomicronémie fut découverte lors d'une investigation

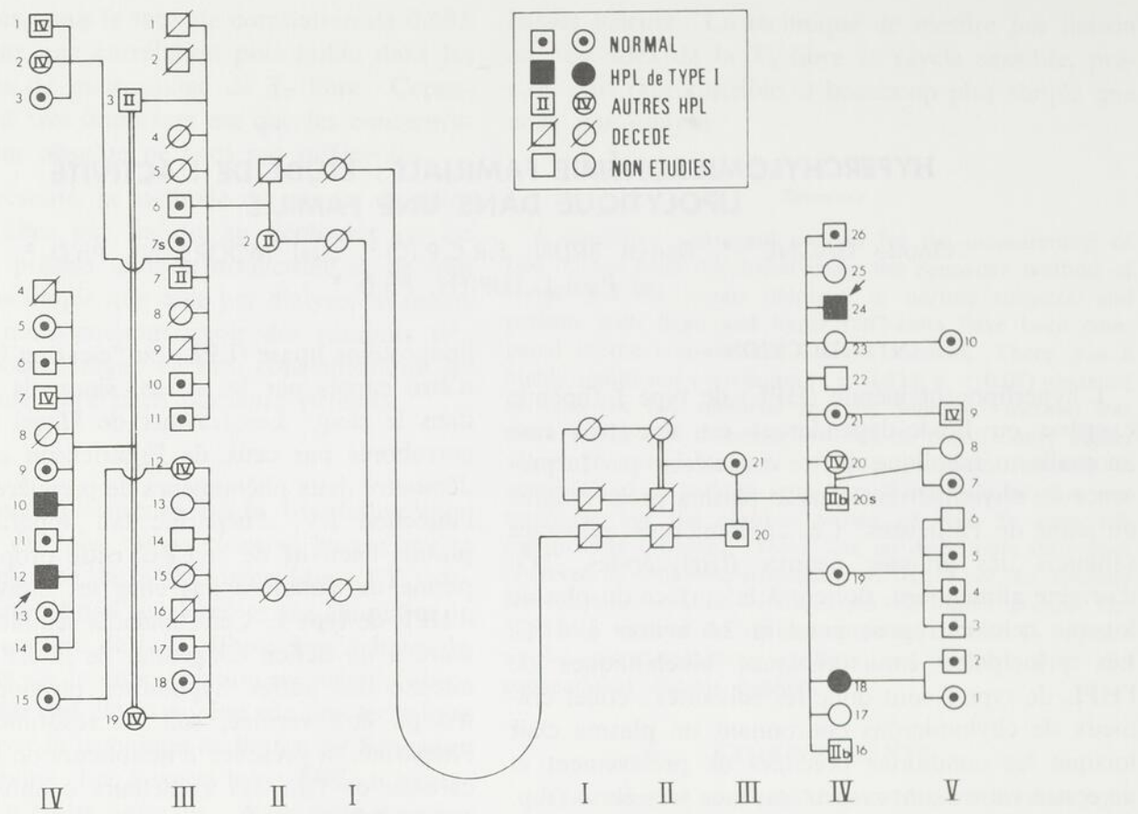


Fig. 1 — Arbre généalogique des familles L. et G.

pour douleurs abdominales. En rétrospective, l'interrogatoire montrait qu'il avait probablement souffert de poussées de xanthomatose éruptive. Sa sœur, C.G.-C. (IV-18), 29 ans, fut dépistée lors de l'enquête familiale.

PROTOCOLE DE L'ENQUÊTE FAMILIALE

Pour la majorité des membres de la famille, le questionnaire, l'examen clinique et les prélèvements sanguins ont été exécutés par une équipe mobile les visitant à domicile ou dans les cliniques externes de leur hôpital local. Les résultats rapportés ici pour les patients sont ceux obtenus dans les mêmes conditions. Durant ces visites, les investigateurs s'attardèrent auprès des membres les plus âgés de la famille pour obtenir le plus d'informations possibles sur leur généalogie, lesquelles furent corroborées par une étude des actes de mariage compilés dans les palais de justice et les cures. Tous les sujets furent préalablement avertis de ne guère modifier leurs habitudes alimentaires mais d'observer un jeûne nocturne de 12 heures juste avant leurs prélèvements sanguins respectifs. Le sang veineux, pour l'analyse des lipides, fut prélevé au pli du coude dans un tube contenant de l'EDTA (1 mg/ml). Un second échantillon était recueilli extemporanément sur héparine pour servir de contrôle au dosage de la PHLA. Peu après, l'héparine fut injectée par la même veine à la dose de 10 U.I./Kg de poids corporel. Exactement 10 minutes plus tard, on effectuait dans un tube hépariné, une autre prise de sang veineux au bras opposé, pour le dosage de la PHLA. Tous les échantillons étaient immédiatement centrifugés pendant 15 minutes au fur et à mesure de leur prélèvement et acheminés vers notre laboratoire à Québec. Ceux qui devaient servir au dosage de la PHLA furent immédiatement mis sur glace sèche et conservés gelés jusqu'à utilisation. Ceux qui étaient destinés à la mesure du bilan lipidique furent mis sur glace. Le transport vers nos laboratoires dura de 10 à 36 heures.

MESURE DES LIPASES PLASMATIQUES

Le plasma congelé fut lyophylisé puis délipidé de la façon suivante : extraction à l'acétone suivie de cinq extractions consécutives à l'éther de pétrole : éther (9:1) à 4° C, selon la méthode de Greten et coll. [11]. L'extrait poudreux délipidé, source enzymatique désignée par la suite sous le nom d'enzyme, a été dissous dans une solution de NH_4OH 0.025M à pH 8.6 avant l'incubation.

Pour mesurer l'activité triglycéride lipase totale du plasma posthéparine (PHLA), 0.4 ml de l'enzyme (équivalant à 0.2 ml de plasma) furent incubés avec 0.8 ml d'une émulsion de substrat artificiel, le [2-^{3}H]-glycérol trioléate, concentré à 8.3 mM et

ayant une activité spécifique de 740 dpm/nanomole, tel que décrit par Schotz et Garfinkel [19]. Pour doser l'activité résiduelle après inhibition saline (TGL_h), l'enzyme et le substrat ont été préalablement incubés pendant cinq minutes en présence de NaCl 1M. Toutes les incubations ont été faites en duplicata dans un agitateur Dubnoff à 37° C pendant 20 minutes. La réaction a été terminée par addition de TCA à 10%. Après centrifugation, le surnageant, contenant le [2 ^{3}H]-glycérol libéré pendant l'incubation, a été passé dans un filtre millipore (0.22 μM); 0.5 ml de ce filtrat a été soumis à un comptage radio-actif par un appareil à scintillation (Nuclear Chicago) après addition de 14.5 ml d'aquasol. Les échantillons congelés obtenus avant injection d'héparine ont été traités de la même manière. On obtint ainsi des valeurs de contrôle préhéparine qui furent soustraites des valeurs posthéparine. Les résultats sont exprimés en nanomoles de [2-^{3}H]-glycérol libérés par minute et par millilitre de plasma.

MESURE DES LIPIDES SÉRIQUES

Le cholestérol total et les triglycérides sériques ont été dosés, après extraction à l'isopropanol et traitement au zéolite, par l'autoanalyseur technicon (AA II) [21]. L'électrophorèse des lipoprotéines a été pratiquée sur gel d'agarose [22], utilisant une préparation commerciale obtenue des laboratoires BioRad. Les lipoprotéines ont été colorées par le FAT-RED 7B, tel que préconisé par l' "Analytical Chemists Incorporation".

ANALYSES STATISTIQUES

Le test de *t* a été utilisé pour l'analyse de la signification statistique. Le coefficient de corrélation entre la relation linéaire pour les variables a été calculé en employant une formule computérisée pour *r* [23].

RÉSULTATS

CONSANGUINITÉ:

L'étude généalogique montre deux niveaux de consanguinité dans la famille L et G (Fig. 1). Le père et la mère des patients GL et HL (IV-10 et IV-12) sont cousins au 2^e degré. La mère de C. G.-C. et de G.G. (IV-18 et IV-24) est issue d'un mariage entre cousins du 1er degré.

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET LIPIDES SANGUINS (Fig. 1,Tableau I)

Au total, 42 sujets, 22 de sexe masculin et 20 de sexe féminin, ont été étudiés (incluant 2 conjoints *). La moyenne d'âge des deux sexes était de 22 ans $\pm$ 17, s'échelonnant de 1 à 69 ans. L'âge des deux sexes était significativement le même. Les groupes d'âge se distribuaient de la façon suivante : 40%, $<$ 12 ans; 15%, de 12 à 19 ans; 35%, de 20 à 49 ans; 10%, $>$ 50 ans. Les sexes s'y répartissaient de façon égale si l'on excepte les adolescents (12 à 19 ans) où l'on comptait 5 hommes pour 1 femme.

Trois sujets (R.L., M.L., F.L., II-2, III-3, III-7), tous de l'ascendance paternelle des patients H.L. et G.L. (IV-10 et IV-12) présentaient plusieurs des critères diagnostiques de l'HPL de type II_a primaire [24]. Chez eux, l'hypercholestérolémie était modérée mais l'athérosclérose précoce et sévère. Néanmoins, aucun d'entre eux n'avait de xanthomes tendineux, leur cholestérol plasmatique répondait de façon remarquable aux manipulations diététiques et ils n'ont guère transmis leur maladie à leurs enfants. On peut donc conclure qu'il ne s'agit pas d'une hypercholestérolémie familiale. Le sujet Gi. G. (IV-16) avait une HPL de type H_b. Sept autres avaient une HPL du type IV discrète avec des TG très légèrement élevés. Cinq d'entre eux appartenaient à la famille L, les deux autres à la famille G. Un des conjoints (IV-20) présentait une HPL de type H_b.

PHLA PLASMATIQUE

Nos 4 patients et 31 de leurs proches parents ont fait l'objet d'une mesure de la PHLA total du plasma. Les valeurs observées furent extrêmement variables, allant de 0.22 à 13.68 ($\bar{x} = 4.8 \pm 3.3$.). Les hommes de plus de 20 ans avaient des valeurs plus élevées que les femmes du même âge (7.1 $\pm$ 3.5 vs 3.2 $\pm$ 2.4). Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative. Par contre, chez les jeunes de moins de 20 ans, on enregistrait des valeurs identiques de la PHLA dans les deux sexes (4.5). Douze des 31 sujets avaient des niveaux de PHLA en dessous de la normale. Trois d'entre eux (J.B., M.B.-L., G.B.; III-18, III-19, V-4) avaient une PHLA plus basse que celle des patients porteurs de l'HPL de type I. La PHLA totale était plus élevée dans l'ascendance paternelle (8.4 $\pm$ 3.2; $n = 6$) de H.L. et G.L. que dans leur ascendance maternelle (1.5 $\pm$ 1.5; $n = 4$). Cette différence est significative à $p < 0.005$. La PHLA dans l'ascendance maternelle était même plus basse que chez les sujets normaux ($p < 0.01$). Il n'y avait pas de corrélations entre la PHLA et les niveaux de TG. Les taux de TGL_h furent tout aussi variables, s'échelonnant de $<$ 0.01 à 7 ($\bar{x} = 3.3 \pm 2.2$). Tout comme pour la PHLA, il n'y a pas de différences significatives selon l'âge ou le sexe. Toutefois, les niveaux de la TGL_h étaient plus élevés chez les hom-

* Non inclus dans l'étude statistique.

TABLEAU I

ASPECTS CLINIQUES ET PARAMÈTRES LIPIDIQUES DES FAMILLES L. ET G.

Sujets	*Position* [1]	*Age/Sexe*	*CH* (*mg/100 ml*)	*TG*	*HPL*	*PHLA* (*nmoles/min/ml plasma*)	TGL_h	*LPL*
R.L.	II-2	69/F	270	74	II	6.92	3.99	2.93
M.L. *	III-3	45/M	276	84	II	10.65	2.48	8.17
T.-L.L. *	III-6	38/M	224	102	N	7.68	5.48	2.21
F.L. *	III-7	36/M	260	111	II	5.27	4.06	1.21
F.L.-L.	III-7s	33/F	195	144	N	#	#	#
Ma.L.	III-10	29/M	212	90	N	6.26	4.62	1.64
Ro.L.	III-11	25/M	207	72	N	13.68	7.92	5.76
J.P.	III-12	52/F	230	238	IV	3.28	#	#
P.B.	III-17	42/M	255	117	N	2.18	0.81	1.37
J.B.	III-18	39/F	152	113	N	0.22	<.01	0.22
M.B.-L.	III-19	36/F	180	180	IV	0.36	<.01	0.36
R.G.	III-20	56/M	204	159	N	6.09	3.69	2.40
L.G.	III-21	52/F	240	132	N	4.06	2.71	1.35
Al.L.	IV-1	13/M	147	238	IV	#	#	#
S.L.	IV-2	9/F	158	181	IV	#	#	#
O.L.	IV-3	3/F	162	58	N	#	#	#
D.L.	IV-5	17/F	160	118	N	3.09	2.69	0.40
Ml.L.	IV-6	16/M	140	77	N	1.63	0.96	0.67
Y.L.	IV-7	15/M	104	160	IV	8.77	7.02	1.75
Gh.L.	IV-9	11/F	167	108	N	6.75	3.30	3.45
G.L. **	IV-10	10/M	189	1640	I	1.61	1.61	<.01
Re.L.	IV-11	9/M	132	41	N	3.77	2.35	1.42
H.L. **	IV-12	7/M	221	2780	I	0.89	0.89	<.01
A.L.	IV-13	2/F	137	71	N	#	#	#
P.L.	IV-14	1/M	84	52	N	#	#	#
J.R.	IV-15	24/F	162	36	N	6.37	#	#
Gi.G.	IV-16	31/M	300	460	IIb	5.14	3.67	1.47
C.G.-C.**	IV-18	29/F	285	2970	I	0.93	0.93	<.01
M.G.-B.	IV-19	28/F	144	47	N	1.09	0.70	0.39
G.Ga.	IV-20s	31/M	336	216	IIb	7.46	4.53	2.93
D.G.-Ca.	IV-20	26/F	239	195	IV	3.91	3.57	0.34
I.G.-F.	IV-21	24/F	207	141	N	2.31	0.98	1.33
G.G. **	IV-24	17/M	135	1525	I	3.05	3.05	<.01
T.G.	IV-26	13/M	152	104	N	6.04	5.53	0.51
N.C.	V-1	8/F	185	138	N	3.74	2.92	0.82
E.C.	V-2	6/M	161	93	N	3.27	2.45	0.82
R.B.	V-3	8/M	149	81	N	1.73	1.21	0.52
G.B.	V-4	6/M	135	74	N	0.21	#	#
S.B.	V-5	5/M	150	81	N	10.69	7.83	2.86
N.G.	V-7	6/F	177	102	N	1.33	0.89	0.44
A.F.	V-9	2/M	185	185	IV	4.92	4.73	0.19
L.G.	V-10	11/F	138	84	N	7.58	5.29	2.29

* Athérosclérose ; ** rétine lipémique et/ou hépatosplénomégalie.
Valeurs normales calculées chez 8 individus normaux âgés de 24 à 48 ans :
PHLA: 5.46 ± 1.98 ; TGL_h: 1.97 ± 0.72 ; LPL: 3.50 ± 1.27.
[1] Position dans arbre généalogique.

mes de plus de 20 ans que chez les femmes du même groupe d'âge (4.1 vs 1.7). Comparativement aux contrôles normaux, l'activité de la TGL_h était élevée dans l'ascendance paternelle de H.L. et G.L. (4.8 ± 1.8; $n = 6$; $p < 0.005$) mais abaissée dans leur ascendance maternelle (0.3 ± 0.4; $n = 3$; $p < 0.01$).

Aucune activité de la LPL n'était détectable (< 0.01 nmole/min/ml) chez nos quatre patients. Elle était présente chez tous les autres sujets étudiés (0.22 à 8.17; $\bar{x} = 1.7 \pm 1.8$). L'activité de la LPL n'a pas de corrélation avec les niveaux plasmatiques de TG. La mesure de la LPL, comparée entre les différents groupes, ne montrait pas de différence significative. De façon générale, son activité était basse dans l'ascendance maternelle de H.L. et G.L., de même que dans la majorité des jeunes sujets.

DISCUSSION

Le mode de transmission de l'hyperchylomicronémie familiale n'est pas encore complètement élucidé. Harlan et coll. [17], étudiant la LPL du tissu adipeux, postulent qu'il s'agit d'un gène autosomal récessif. Leurs résultats n'ont pu être corroborés [25]. Plusieurs ne rapportent pas la présence de consanguinité dans les familles où sévit l'HPL de type I [3, 4, 9, 24]. Pourtant, de Gennes et coll. [26] retrouvent des mariages entre cousins du premier degré chez 6 des 9 familles qu'ils ont étudiées. Nos observations plaident fortement en faveur d'un rôle prédominant de la consanguinité dans l'éclosion de cette rare anomalie métabolique. Les lignées, issues de mariages consanguins, ne peuvent qu'être victimes d'une régurgence d'un trait récessif puisque seul l'homozygote présentera les stigmates de la maladie.

Il est intéressant de noter que les familles L. et G. proviennent d'une région québécoise où la preuve d'une consanguinité quasi endémique a été établie par des études génétiques et généalogiques détaillées [27].

Nous avons retrouvé, comme plusieurs [1, 9, 26], différents types d'HPL chez les parents de nos patients. L'incidence de 30% que nous rapportons pourrait même être inférieure à la réalité. En effet, l'hypertriglycéridémie ne se manifeste pas chez les jeunes [28]. Or, 55% de nos sujets avaient moins de 20 ans. À l'heure actuelle, nul ne peut fournir une explication claire à cette observation courante.

Les lois mendéliennes veulent qu'environ 25% des descendants de lignées porteuses d'un trait autosomal récessif, soient homozygotes. Ce pourcentage est exactement celui que nous avons trouvé. De plus, notre enquête ne montre guère la transmission verticale de l'HPL de type I. Nos seuls hétérozygotes « obligatoires » (V-1, V-2), leur mère souffrant formellement d'HPL de type I, avaient des lipides sériques normaux. Ces deux sujets méritent une attention particulière. Dans l'hypothèse d'une transmission autosomale récessive de la maladie, ils sont forcément hétérozygotes. Ils offrent donc la meilleure chance de découvrir le traceur latent de l'HPL de type I. Or, ils avaient tous les deux une PHLA et un taux de lipides sériques normaux. Leur activité LPL plasmatique basse doit être interprétée avec circonspection. Il nous faut rappeler ici que le même phénomène s'observe chez la majorité des jeunes enfants que nous avons étudiés. D'ailleurs, avant d'aboutir à des conclusions hâtives, ces résultats doivent être confrontés avec ceux obtenus chez d'autres hétérozygotes présumés. En effet, si la transmission de cette anomalie est monogénique, autosomale et récessive, les mères et pères respectifs de nos quatre patients sont nécessairement hétérozygotes. Or, nous avons enregistré chez eux (III_3, III_{19}, III_{20}, III_{21}) des niveaux variables et généralement normaux, de l'activité LPL du plasma.

On a déjà rapporté que la PHLA ne pouvait servir de traceur génétique dans l'hyperchylomicronémie familiale [9]. D'autre part, des subtilités d'ordre technique en rendent parfois l'interprétation délicate. Ainsi, les résultats peuvent varier selon le substrat choisi [9, 14]. On a même trouvé une PHLA normale chez des sujets porteurs d'HPL de type I [1, 11]. Ce phénomène paradoxal ne se rencontre jamais lorsque l'on utilise un substrat pur, telle la trioléine marquée [7, 11]. C'est cette dernière méthode que nous avons employée et c'est probablement pourquoi la PHLA était diminuée chez nos quatre patients. On notait cependant une baisse tout à fait comparable de cette activité enzymatique chez douze de leurs proches parents dont aucun ne souffrait pour autant d'hyperchylomicronémie. Bien plus, nous n'avons pu mettre en évidence aucune corrélation entre la PHLA et le taux des TG plasmatiques. Ainsi, une PHLA faible ne peut, à elle seule, expliquer la présence de chylomicrons dans le plasma à jeun.

La Rosa et coll. [12], suivis de Krauss et coll. [7] ont montré que l'héparine libérait dans le plasma deux triglycérides lipases différentes. L'une d'elles, inhibée par la Na Cl 1.0M ou la protamine, se comporte comme la vraie LPL car elle hydrolyse les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité (VLDL); la seconde, appelée TGL_h, conserve son activité en présence de NaCl 1.0M ou de protamine. Elle agit fort bien sur les émulsions artificielles de TG mais n'hydrolyse que très peu les chylomicrons [15]. Nous avons mesuré de façon sélective ces deux fractions enzymatiques. La LPL n'était présente que sous forme de traces chez les quatre sujets atteints d'HPL de type I. Ceux de leurs proches parents qui avaient une PHLA basse, présentaient parfois une LPL plasmatique diminuée, mais toujours à des taux mesurables.

Nonobstant cette baisse de la LPL, la plupart d'entre eux avaient un taux normal de TG plasmatiques. Il apparaît donc qu'une diminution de la LPL ne produit pas d'hyperchylomicronémie. Les hétérozygotes, soumis à un repas gras, présentent néanmoins un ralentissement de la clearance de leur TG plasmatique [17].

D'autres hypothèses pathogéniques, concernant l'HPL de type I, ont été énoncées. En étudiant le Km de la PHLA agissant contre les émulsions graisseuses artificielles [6] ou contre des chylomicrons [9], on a pu penser que la maladie résultait d'un déficit enzymatique qualitatif et non quantitatif. Or, il faut aborder avec réticence toute conclusion portant sur la mesure du Km d'un enzyme, la PHLA totale, dont nous avons dit qu'il était hétérogène et dont l'un des principaux constituants, la LPL, peut varier au point de s'annuler chez certains sujets. En ce qui concerne la TGL_h abaissée, tout particulièrement chez les femmes de la famille, l'hypothèse d'une inhibition œstrogénique pourrait être avancée [29]. Cependant, au cours du questionnaire, une seule d'entre elles a admis recevoir des anovulants.

En conclusion, d'après nos données, l'hyperchylomicronémie familiale est transmise sur le mode autosomal récessif : incidence de 25% d'homozygotes dans la famille, présence de consanguinité, absence de transmission verticale. L'anomalie fondamentale paraît reliée à une absence d'activité de la LPL plasmatique. Cependant, la mesure de la PHLA

plasmatique totale et de ses fractions (TGL_h et LPL) ne nous a pas permis d'identifier les hétérozygotes. D'autres approches pourraient être envisagées : le dosage de la LPL du tissu adipeux [17]; l'induction par une charge graisseuse alimentaire [17] où l'évaluation dynamique des réserves tissulaires de la LPL.

Résumé

Pour dépister les porteurs présumés du trait de l'hyperchylomicronémie primaire, nous avons étudié de nombreux membres d'une famille où cette affection sévissait. À la recherche d'un traceur génétique éventuel, nous avons mesuré l'activité lipolytique totale du plasma après injection d'héparine (PHLA) et l'activité résiduelle en présence de NaCl 1M correspondant à la triglycéride lipase « hépatique » (TGL_h). Quatre membres de cette famille souffrant d'hyperlipoprotéinémie (HPL) de type I ont été étudiés ainsi que 36 de leurs proches parents. Il s'avéra qu'ici, la PHLA n'était pas un traceur génétique, bien que des valeurs abaissées aient été enregistrées chez plusieurs sujets qui avaient un taux normal de triglycérides sériques. La triglycéride lipase « extra-hépatique » (lipoprotéine lipase, LPL) était inactive chez nos quatre patients. La LPL était néanmoins détectée chez tous leurs proches parents, bien qu'à des niveaux d'activité parfois bas, sans que cela ne conduise obligatoirement à une hypertriglycéridémie. Cette famille remplit tous les critères d'une transmission autosomale récessive de l'hyperchylomicronémie primaire. Cependant, la mesure de la PHLA et de ses fractions n'a pas permis d'identifier les porteurs « sains » de l'affection.

Summary

We have studied a large kindred affected with familial hyperchylomicronemia, in order to detect presumed carriers of this disorder. The total post-heparin lipolytic activity (PHLA) and the residual activity in the presence of 1M NaCl, corresponding to "hepatic" triglyceride lipase (TGL_h) was mesured in the plasma of 4 type I patients and their 36 close relatives. Standard total PHLA could not be used as a genetic tracer for type I HPL in this kindred; although low values were noted in several relatives who had normal TG levels. "Extra-hepatic" triglyceride lipase (lipoprotein lipase, LPL) was undetectable in all the 4 type I patients. The LPL was present in all the close relatives in variable amounts. In a few cases the activity of LPL was very low but it did not correspond to hypertriglyceridemia. In conclusion, this kindred fullfils all the criteria for an autosomal recessive transmission of familial hyperchylomicronemia. However, total PHLA measurements as well as differential activity of LPL and TGL_h do not aid in the identification of the carrier state of this disorder.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les docteurs Claude Laberge et Richard Gagné (département de génétique humaine) ainsi que le docteur Pierre Langelier pour leur collaboration. Nous tenons aussi à exprimer notre gratitude à mesdames Nicole Mordret, I.L. et Thérèse Laberge, D.P. pour leur participation à ce travail, messieurs Jean-Guy Bertrand, R.T. et Georges Cousineau, R.T. pour leur assistance technique. Nous remercions madame Suzanne Parent pour la préparation de ce manuscrit. Enfin, nous sommes très reconnaissants au docteur C. Glueck de l'Université de Cincinnati pour tous ses précieux conseils.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fredrickson, D.S. et Levy, R.I.: Familial hyperlipoproteinemia, chapter 28, *in* The Metabolic Basic of Inherited Disease, edited by Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B. and Fredrickson, D.S., 3rd edition. New York, McGraw-Hill, 1972, p. 551-564.
2. Brown, W.V. et Greten, H.: Type I hyperlipoproteinemia. *Clin. End. Metab.*, **2**: 73-80, 1973.
3. Fredrickson, D.S. et Breslow, J.L.: Primary hyperlipoproteinemia in infants. *Annual Rev. Med.*, **24**: 315-324, 1973.
4. Havel, R.J. et Gordon, S.R. Jr: Idiopathic hyperlipidemia: metabolic studies in an affected family. *J. Clin. Invest.*, **39**: 1777-1790, 1960.
5. Fredrickson, D.S., Ono, K. et Davis, L.L.: Lipolytic activity of post-heparin plasma in hyperglyceridemia. *J. Lipid. Res.*, **4**: 24-33, 1963.
6. Bradford, R.H. et Furman, R.H.: Plasma post-heparin lipolytic activity in hyperchylomicronemia (fat-induced lipemia). *Biochim. Biophys. Acta*, **164**: 172-184, 1968.
7. Krauss, R.M., Levy, R.I. et Fredrickson, D.S.: Selective measurement of two lipase activities in post-heparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J. Clin. Invest.*, **54**: 1107-1124, 1974.
8. Herbert, P., LaRosa, J., Krauss, R. et coll.: On the lipolytic defect in type I hyperlipoproteinemia. *J. Clin. Invest.*, **50**: 44a, 1971.
9. Schreibman, P.H., Arons, D.L., Saudek, C.D. et Arky, R.A.: Abnormal lipoprotein lipase in familial exogenous hypertriglyceridemia. *J. Clin. Invest.*, **52**: 2075-2082, 1973.
10. Greten, H., Levy, R.I. et Fredrickson, D.S.: A further characterization of lipoprotein lipase. *Biochim. Biophy. Acta*, **164**: 185-194, 1968.
11. Greten, H., Levy, R.I. et Fredrickson, D.S.: Evidence for separate monoglyceride hydrolase and triglyceride lipase in post-heparin human plasma. *J. Lipid. Res.*, **10**: 326-330, 1969.
12. LaRosa, J.C., Levy, R.I., Windmueller, H.G. et Fredrickson, D.S.: Comparison of the triglyceride lipase of liver, adipose tissue and post-heparin plasma. *J. Lipid. Res.*, **13**: 356-363, 1972.
13. Vogel, W.C. et Zieve, L.: Post-heparin phospholipase. *J. Lipid. Res.*, **5**: 177-183, 1964
14. Steiner, G.: Lipoprotein lipase in fat-induced hyperlipemia. *N. Engl. J. Med.*, **279**: 70-74, 1968.
15. Huttunen, J.K. et Nikkila, E.A.: Post-heparin plasma lipase in human subjects. Studies with chylomicrons, very-low density lipoproteins and a fat emulsion. *Europ. J. Clin. Invest.*, **3**: 483-490, 1973.
16. Brunzell, J.D., Hazzard, W.R., Porte, D. Jr et Bierman, E.L.: Evidence for common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J. Clin. Invest.*, **52**: 1578-1585, 1973.
17. Harlan, W.R. Jr, Winesett, P.S. et Wasserman, A.J.: Tissue lipoprotein lipase in normal individuals and in individuals with exogenous hypertriglyceridemia and the relationship of this enzyme to assimilation of fat. *J. Clin. Invest.*, **46**: 239-247, 1967.
18. Fredrickson, D.S., Levy, R.I., Jones, E., Bonnell, M. et Ernst, N.: Dietary management of hyperlipoproteinemia. A handbook for physicians. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Washington, 1970, p.1-12.
19. Schotz, M.C. et Garfinkel, A.S.: A simple lipase assay using trichloroacetic acid. *J. Lipid Res.*, **13**: 824-826, 1972.
20. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, Al. et Randall, R.J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**: 265-275, 1951.
21. Leon, L., Turrell, J. et Rush, R.L.: Automated simultaneous cholesterol and triglyceride determination on the autoanalyser II instrument. Technicon Instruments Inc., 1972.
22. Noble, R.P.: Electrophoretic separation of plasma lipoprotein in agarose gel. *L. Lipid Res.*, **9**: 693-700, 1968.
23. Freund, J.E.: Modern Elementary Statistics, 3rd ed. Englewood Cliffs, N.J., Prentice-Hall Inc., 1967.
24. Beaumont, J.L., Carlson, L.A., Cooper, G.R. et coll.: Classification of hyperlipidaemias and lipoproteinaemias. *Bull. W.H.O.*, **43**: 891-915, 1970.
25. Ford, S. Jr, Schubert, W.K., Glueck, C.J. et Bozian, R.C.: Familial hyperchylomicronemia. *Amer. J. Med.*, **50**: 536-541, 1971.
26. deGennes, J.L., Turpin, G. et Truffert, J.: Transmission génétique des hyperlipidémies idiopathiques. *Ann. Biol. Clin.*, **31**: 133-142, 1973.
27. Laberge, C.: Population genetics and health care delivery: the Québec experience, chapter 5, *in* Advances in Human Genetics, edited by Harris, H. et Hirschhorn, volume 6, New York and London, Plenum Press, 1976, p. 323-374.
28. Court, J.M. et Dunlop, M.: Plasma lipid values and lipoprotein patterns during adolescence in boys. *J. Pediat.*, **86**: 453-458, 1975.
29. Applebaum, D., Goldberg, A., Gagné, C., Pykalisto, O. et Hazzard, W.: Effect of estrogen on post-heparin lipolytic activity: selective decline in hepatic triglyceride lipase. *Clin. Res.*, **24**: 115-A, 1976.

LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE EN ORTHOPÉDIE PÉDIATRIQUE

Yves LACOURCIÈRE [1] et Yvan ST-CYR [2]

L'emploi des substances radioactives se localisant au niveau du système osseux fut l'objet de recherches intensives depuis plusieurs années. Antérieurement la scintigraphie osseuse avec le ^{85}Strontium, ^{87}Strontium et le ^{18}Fluore était réservée presque exclusivement à la détection de lésions malignes primaires ou métastatiques.

De plus, en raison de leur demi-vie longue, leur coût exagéré et de leur dose d'irradiation trop élevée, ces substances étaient peu accessibles à la pédiatrie.

L'introduction du polyphosphate marqué au ^{99}Technétium en 1972 par Subramanian [1, 2] apporta une contribution majeure au développement de la Médecine nucléaire. Les propriétés physiques du Technétium permettent d'obtenir un plus grand flux de photons tout en diminuant la quantité de radiation et augmentent la valeur diagnostique de la scintigraphie osseuse.

Grâce à ses propriétés biologiques idéales, le Méthylène Diphosphonate est maintenant l'agent de choix pour la scintigraphie osseuse.

La plupart des études affirment que les agents employés pour la scintigraphie osseuse se localisent au niveau de l'os par un système d'échange dans l'hydroxyapatite (Ca_{10} $(Po_4)_6$ $(OH)_2$).

Les facteurs affectant les échanges des agents localisateurs au niveau de l'hydroxyapatite sont le flot sanguin et l'intensité du remodelage osseux. Le matériel radioactif qui n'est pas localisé au niveau du système osseux est rapidement excrété par les reins, ce qui élimine la radioactivité des structures extra-osseuses et par le fait même augmente la qualité des images squelettiques.

Cette étude a pour but de rapporter notre expérience avec la scintigraphie osseuse en orthopédie pédiatrique et à l'aide de quelques observations cliniques de prouver que cette méthode simple et non traumatique facilite le diagnostic de certaines pathologies difficilement élucidées par les méthodes conventionnelles.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les patients qui furent référés pour une investigation en Médecine nucléaire au Centre Hospitalier de l'Université Laval se présentaient avec une infection à localisation imprécise, une tumeur osseuse bénigne possiblement pathologique ou avec une fracture non diagnostiquée.

Tous les enfants chez qui il persistait un doute quant au diagnostic certain après une observation clinique poussée et des radiographies conventionnelles furent soumis à la scintigraphie osseuse. Les scintigraphies antérieures et postérieures sont effectuées à l'aide d'un cartographe à 2 sondes : Modèle 84 F.D. OHIO, 3 heures après l'administration intra-veineuse de 200 microcuries/kilo de ^{99}mTc Méthylène Diphosphonate. Des photographies additionnelles sont prises par une caméra scintillatrice Phogamma 111 au niveau des zones positives ou suspectes. En présence de lésions inflammatoires ou infectieuses, on procède a des études 3 minutes et 3 heures après l'injection du matériel radioactif afin de différencier la callulite de l'ostéomyélite. L'examen ne demande aucune préparation et peut se répéter sans aucun danger.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Observation 1. Ostéome ostéoïde du bassin.

A.S.: Un jeune garçon, âgé de treize ans, est adressé en orthopédie pour douleurs intermittentes à la région inguinale gauche et à la hanche gauche. Ces douleurs sont présentes depuis quatre mois et sont associées à une boiterie qui elle aussi est intermittente. Les douleurs le réveillent parfois la nuit et disparaissent après la prise de A.S.A. Dans les antécédents on ne note pas d'histoire d'infection ou de traumatisme antérieur à l'apparition des symptômes. La température buccale est à 37.2, l'état général est excellent, l'examen clinique de la colonne dorso-lombaire est normale, la démarche se fait avec une boiterie gauche marquée et un signe de Trendelenbourg est présent. Lors de la mobilisation pas-

[1] Chef du service de médecine nucléaire au Centre Hospitalier de l'Université Laval.

[2] Orthopédiste pédiatrique à l'Hôtel-Dieu d'Arthabaska.

Tirés à part : Yves Lacoursière, M.D., 2705, boul. Laurier, Ste-Foy, Québec G1V 4G2 ou Yvan St-Cyr, M.D., Clinique orthopédique, 147 est, rue Notre-Dame, Victoriaville, P.Q. G6P 3Z8.

sive de la hanche gauche on déclenche des douleurs à la fin de tous les mouvements. La rotation externe et interne ainsi que l'abduction de la hanche gauche sont diminuées de 30° par rapport à la hanche droite. Il y a aussi un flexum de 20° à la hanche gauche. Le signe de Lasègue est à 50°. La palpation de la région lombo-sacrée, du bassin et de la hanche gauche ne met pas en évidence de points douloureux. Les examens biologiques sont tous normaux. Dans les mois précédents l'admission, le patient a eu plusieurs radiographies de la colonne, du bassin et des membres inférieurs qui ont toujours été interprétées comme étant négatives. Le seul signe positif sur les radiographies aurait été une distension de la capsule de la hanche gauche au moment de l'admission.

Devant les signes cliniques persistants et la distension capsulaire de la hanche gauche sur les radiographies, une ponction aspiratrice de la hanche gauche est faite sous anesthésie générale. Le liquide synovial est normal tant à la macroscopie qu'à la microscopie.

Devant toute cette investigation négative et la persistance des symptômes, nous procédons à une scintigraphie osseuse qui montre une hypercaptation de la branche ischio-pubienne gauche (Fig. 1).

Par la suite, des tomographies de cette région démontrent qu'effectivement il y a un ostéome-ostéoïde typique avec l'ossicule central. Cet ostéome ostéoïde a été enlevé chirurgicalement par voie postérieure. Depuis ce temps, c'est-à-dire un an, le patient est asymptomatique.

Observation 2. Ostéome ostéoïde de l'humérus.

L.K.: Une fillette, âgée de deux ans, est vue en consultation en orthopédie parce qu'elle ne veut pas bouger son membre supérieur gauche. Elle a présenté les mêmes symptômes un mois auparavant. Il n'y a pas eu de traumatisme antérieur connu ni infection. L'état général est excellent. L'examen clinique est tout à fait normal sauf que l'enfant ne veut pas bouger de lui-même son membre supérieur gauche.

Les mouvements passifs de l'épaule, du coude et du poignet gauches sont tout à fait normaux. Il n'y a aucun point douloureux précis. Les examens biologiques sont négatifs. Radiologiquement il y a une lésion osseuse de la diaphyse de l'humérus gauche avec gonflement du cortex qui est cependant demeuré intact. Il n'y a aucun signe d'envahissement des tissus mous. Devant cette lésion osseuse suspecte et les symptômes cliniques répétés nous procédons alors à une scintigraphie qui démontre qu'il s'agit d'une tumeur hypercaptante (Fig. 2).

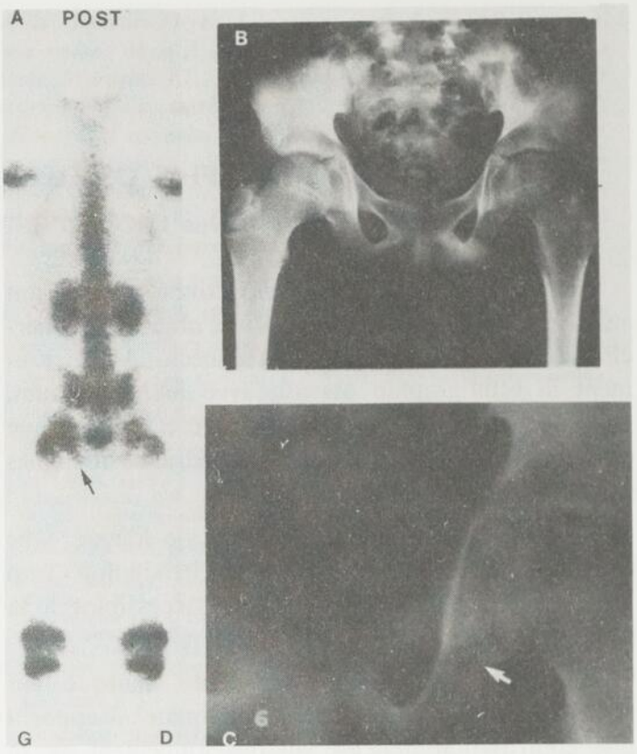


Fig. 1

Ostéome ostéoïde du bassin

A) Scintigraphie postérieure montrant une hypercaptation de la branche ischio-pubienne gauche.
B) Radiographie du bassin en A.P. normale.
C) Tomographie en A.P. du bassin montrant la lésion d'ostéome ostéoïde au niveau de la branche ischio-pubienne gauche.

Nous décidons donc de la réséquer en bloc. Une radiographie de la pièce opératoire enlevée a démon-

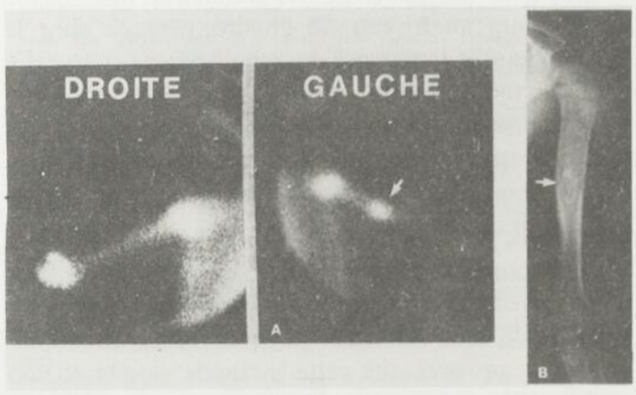


Fig. 2

Ostéome ostéoïde de l'humérus gauche

A) La scintigraphie montre une hypercaptation au niveau de l'humérus gauche (flèche).
B) La radiographie de l'humérus gauche en A.P. montre une lésion ostéoblastique au tiers moyen de la diaphyse (flèche).

tré qu'il s'agissait d'un ostéome-ostéoïde typique avec l'ossicule central. L'examen pathologique a aussi confirmé ce diagnostic.

Observation 3. Infection pyogénique de l'articulation sacro-iliaque.

C.J.G.: Cet adolescent de quinze ans a été admis d'urgence pour lombo-sciatalgie gauche aiguë. Les douleurs ont débuté subitement trois heures avant l'admission alors qu'il était couché sous la tente en camping. Dans les antécédents on ne note aucune histoire de traumatisme ou d'effort physique exagéré. Il n'y a aucun épisode d'infection généralisée antérieurement sauf une petite plaie à la face externe du genou gauche qu'il s'est faite cinq semaines avant l'admission en plongeant dans une piscine. Selon le patient cette plaie se cicatrisa très lentement et il y aurait même eu un certain moment un écoulement purulent. Au moment de l'admission la température est normale. L'état général est excellent. Il y a une contracture para-vertébrale lombaire gauche avec signe de Lasègue positif à gauche à 50°. L'examen neurologique des membres inférieurs est normal. Il y a une plaie croûtée de deux centimètres sans signe d'infection sous-jacente à la face externe du genou gauche. Les examens biologiques incluant la sédimentation sont normaux. Il est donc traité pour lombo-sciatalgie aiguë, c'est-à-dire repos au lit, analgésiques et anti-inflammatoires. Deux jours après son admission les douleurs régressent passablement et le patient redevient ambulant sans boiterie. Quatre jours après le début des symptômes de lombo-sciatalgie la température s'élève soudainement à 40° avec affaissement de l'état général et lombo-sciatalgie gauche très marquée. L'examen clinique nous révèle alors une contracture para-vertébrale gauche très marquée sans présence de douleur à la percussion des corps vertébraux. Le signe de Lasègue est fortement positif à 10° bilatéralement. L'examen neurologique des membres inférieurs est normal. Les mouvements passifs de la hanche gauche sont douloureux en fin d'amplitude sans aucune limitation. Il y a des adénopathies inguinales gauches importantes. L'articulation sacro-iliaque gauche est très douloureuse à la palpation. La formule sanguine révèle une leucocytose à 16,300 avec des stabs à 8.5%. La sédimentation est à 60mm/heure. Trois échantillons sanguins sont alors prélevés pour hémoculture. Des radiographies du rachis et du bassin ainsi que de la hanche sont refaites et s'avèrent négatives. Devant l'état toxique du patient et l'absence de diagnostic précis on procède alors à une scintigraphie osseuse. L'examen montre une hypercaptation au niveau de la région sacro-iliaque gauche. (Fig. 3).

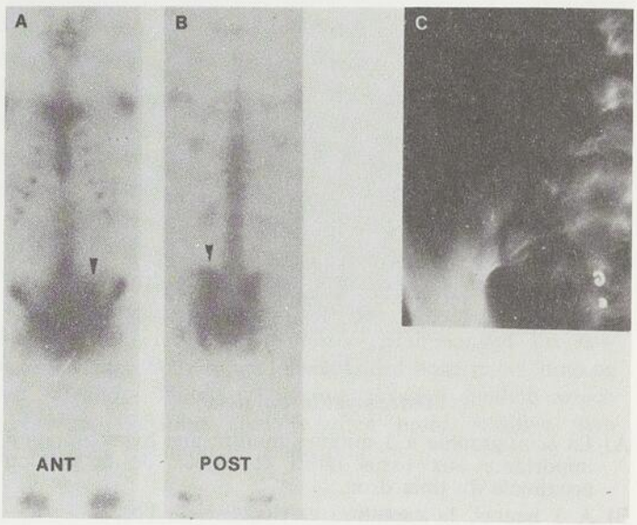


Fig. 3

Infection pyogénique de l'articulation sacro-iliaque gauche

A) Hypercaptation à l'articulation sacro-iliaque gauche position antérieure (flèche).
B) La vue postérieure montre également une hypercaptation (flèche).
C) Radiographie de la région sacro-iliaque gauche normale.

L'antibiothérapie intra-veineuse avec Céphaloridine est alors immédiatement instituée. Par la suite les trois hémocultures s'avèrent positives pour du staphylocoque doré pathogène coagulase positive. Les signes cliniques régressent sensiblement dans les quarante-huit heures suivant le début de l'administration des antibiotiques qui furent continués pour une période de cinq semaines en association avec une traction cutanée pour prévenir le flexum de la hanche gauche.

Le patient est libéré de l'hôpital asymptomatiquement sans aucune douleur ni boiterie.

Observation 4. Ostéomyélite du tibia.

D.L.: Une jeune fille de 6 ans se présente à l'hôpital deux (2) semaines après une amygdalite aiguë purulente, en se plaignant de température, douleurs et gonglement au niveau de la portion proximale du tibia droit apparus 36 heures auparavant avec une incapacité à se porter sur sa jambe. Faisant suite a une radiographie normale et une sédimentation à 60mm/heure, une scintigraphie osseuse effectuée 3 minutes et 3 heures après l'injection de 99mTc Méthylène Diphosphonate démontre une captation augmentée au ⅔ proximale du tibia droit. (Fig. 4).

Un traitement avec céphalotine sodique (Keflin) fut commencé et 48 heures plus tard devant la persistance de la température à 39°C et des phénomènes locaux, on procéda à un drainage chirurgical

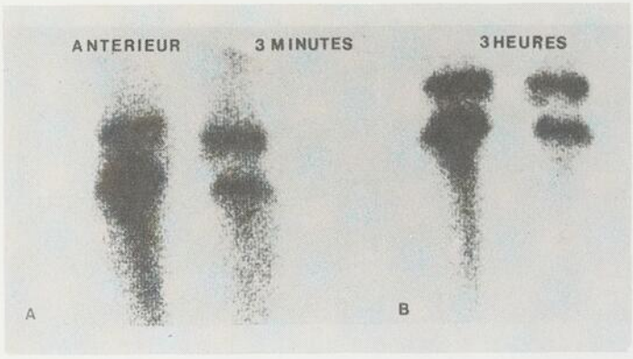


Fig. 4

Ostéomyélite du tibia

A) La scintigraphie à 3 minutes montre une hypercaptation importante aux tissus mous et osseux de la portion proximale du tibia droit.
B) A 3 heures, la captation est localisée à l'os.

qui ramena du staphylocoque doré. Par la suite la patiente fut maintenue sous céphalotine sodique pendant 4 semaines et évolua normalement.

Observation 5. Fracture de stress du tiba.

E.S.: Une jeune fille de quinze (15) ans est référée en orthopédie pour douleurs persistantes au niveau de sa jambe gauche. Ces douleurs seraient apparues deux semaines auparavant sans histoire de traumatisme précis. Cette étudiante fait normalement deux heures de gymnastique par jour et ceci trois fois par semaine. Depuis un mois elle a augmenté la fréquence journalière et hebdomadaire et ses exercices en vue d'une compétition. L'examen révèle une légère rougeur et gonflement sur la diaphyse du tibia au niveau du tiers-moyen. Radiologiquement il n'y a aucun signe de fracture. Devant la persistance des symptômes cliniques une scintigraphie osseuse est faite et nous révèle une hypercaptation au niveau du tiers-moyen. (Fig. 5).

Une immobilisation du membre inférieur gauche est faite par plâtre et un mois plus tard la radiographie conventionnelle nous révèle la présence d'un cal osseux qui confirme le diagnostic de fracture.

DISCUSSION

Nos observations cliniques élaborées prouvent que devant des situations cliniques ambiguës il est utile de recourir à des méthodes d'investigation nouvelles permettant un diagnostic précis et précoce qui n'est pas évident à la radiographie conventionnelle. Ces situations cliniques se rencontrent surtout en présence de tumeurs béniques [4], d'infections [5] et de fractures non évidentes [6].

Habituellement les tumeurs bénignes fréquemment visibles à la radiographie tels les kystes osseux simples et les lacunes corticales ont une captation normale à la scintigraphie; en présence d'une hypercaptation, les diagnostics de kyste simple fracturé et d'ostéome ostéoïde doivent attirer notre attention Dans l'observation n° 2 il existait une lésion radiologique atypique dont le diagnostic n'avait pas été précisé même en présence de signes cliniques. La scintigraphie par son hypercaptation a confirmé qu'il s'agissait d'une lésion active et le diagnostic le plus plausible était un ostéome ostéoïde.

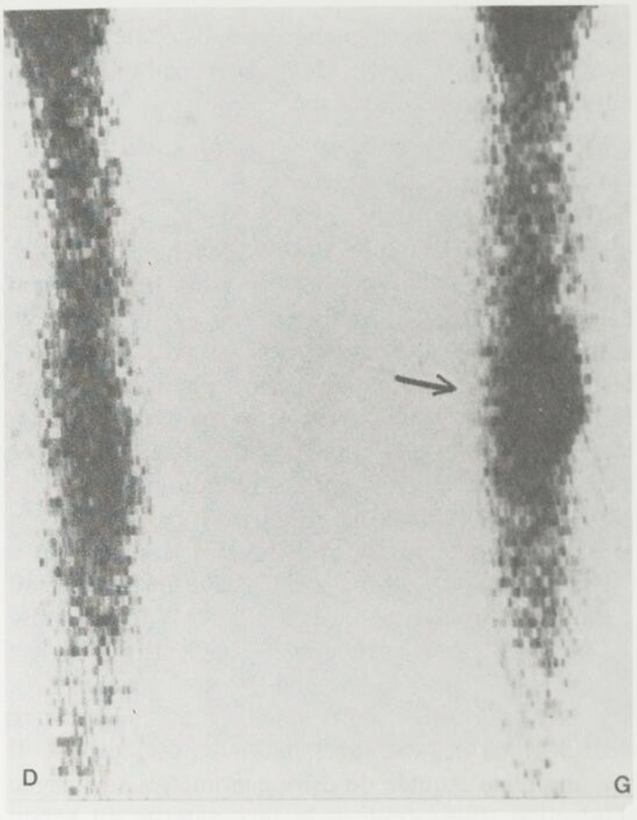


Fig. 5

Fracture de stress du tibia

Hypercaptation au tiers moyen du tibia gauche (flèche).

D'autre part dans plusieurs cas d'ostéome ostéoïde la lésion est visible radiologiquement seulement plusieurs mois après le début des symptômes d'ou l'utilité de la scintigraphie osseuse telle que démontrée par l'observation n° 1.

L'emploi de la scintigraphie osseuse est aussi utile pour le diagnostic et la localisation d'une ostéomyélite chez l'enfant (observation n° 3).

Contrairement à la radiographie, la scintigraphie devient positive dans les 24 heures suivant le début de l'atteinte osseuse. De plus cette méthode permet de faire le diagnostic différentiel entre une ostéomyélite et une cellulite. Habituellement on note une hypercaptation des tissus mous 3 minutes après l'injection du Méthylène Diphosphonate dans

une cellulite alors que la captation de 3 heures est normale. En présence d'une ostéomyélite, la captation est augmentée tant à 3 minutes qu'à 3 heures comme dans l'observation n° 4.

Chez l'adolescent sportif en quête d'un niveau de compétition, il est fréquent de rencontrer des douleurs osseuses inexpliquées. Lorsque les symptômes se prolongent sans signes radiologiques positifs, la scintigraphie devient un atout utile pour déceler une fracture de stress comme dans l'observation n° 5.

La scintigraphie osseuse est donc une méthode d'investigation non traumatisante avec un faible degré d'irradiation qui évite souvent des hospitalisations prolongées ou un traitement inadéquat. Cette méthode est recommandée en orthopédie pédiatrique surtout pour l'investigation des douleurs osseuses inexpliquées, des boiteries, des tumeurs bénignes douteuses et des lésions osseuses infectieuses lorsque l'investigation de base s'avère négative et que les symptômes persistent. La scintigraphie est également utilisée pour une foule d'autres pathologies dans laquelle son emploi est encore expérimental.

Résumé

La scintigraphie osseuse avec 99mTc Méthylène Diphosphonate est recommandée en orphopédie pédiatrique surtout en présence de tumeurs bénignes douteuses, douleurs osseuses inexpliquées, boiteries et de lésions osseuses infectieuses. Cette méthode non traumatisante avec un faible degré de radiation permet souvent de faire un diagnostic précis là ou les méthodes conventionnelles ont échoué.

Summary

Bone scanning with 99 mTc Methylene Diphosphonate in pediatric orthopedic is mostly recommanded for suspicious benign bone tumor, unexplained bone pains, limping and infectious lesions. This non invasive method which gives low radiation dose is often more sensitive than clinical and radiographic evaluation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Subramanian, G. et McAfee, J.G.: A new complex of 99 mTc for skeletel imaging. *Radiology*, **99**: 192, 1971.
2. Subramanian, G., McAfee, J.G., Bell, E.G. et coll.: 99 mTc—labeled polyphosphate as a skeletal imaging agent. *Radiology*, **102**: 701, 1972.
3. Subramanian, G., McAfee, J.G., Blair, R.J. et coll.: Technetium -99-m-Methylene Diphosphonate — a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. *J. Nucl. Med.*, **16**: 744, 1975.
4. Gilday, D.L. et Ash, J.M.: Benign bone tumors. *Seminars in Nuclear Medicine*, **VI**: 33, 1976.
5. Dunn, Edward J., Bryan, D.M., Nugent, T.N. et Robinson, R.A.: Pyogenic infection of the sacro-illiac joint. *Clinical Orthopaedics and related research*, **118**: 113, 1976.
6. Fordham, Ew. et Ramachandian, R.C.: Radionuclide imaging of osseous trauma. *Seminars in Nuclear Medicine*, **IV**: 411, 1974.

VALEURS DE RÉFÉRENCE POUR LA GLYCÉMIE ET L'INSULINÉMIE AU COURS DE L'ÉPREUVE DE JEÛNE PROLONGÉ CHEZ UNE POPULATION QUÉBÉCOISE

André NADEAU [1]

INTRODUCTION

Dans le cadre de l'investigation des sujets présentant de l'hypoglycémie, l'épreuve de jeûne prolongé constitue probablement l'épreuve diagnostique la plus sensible pour rechercher l'insulinome. Même si la disponibilité plus récente de la mesure de l'insulinémie s'est avérée d'un appoint considérable, classiquement on attribue encore beaucoup d'importance aux niveaux glycémiques les plus bas atteints en cours d'épreuve, 50 mg/dl étant généralement considérée comme la limite inférieure normale au-delà de laquelle on doit soupçonner fortement l'hyperinsulinisme organique [1, 2].

Récemment cependant, Merimee et Tyson [3] publiaient un travail suggérant que cette valeur de 50 mg/dl n'était vraisemblablement pas une valeur de référence adéquate puisque, d'une part, les hommes normaux subissaient une baisse glycémique moindre que les femmes normales, et que, d'autre part, celles-ci présentaient fréquemment des glycémies très basses, entre 20 et 40 mg/dl, ce qui rendait, à toutes fins utiles, cette épreuve sans valeur diagnostique chez les personnes de sexe féminin, du moins si l'on considérait uniquement les glycémies.

Ceci ne rejoignant pas notre expérience personnelle, il nous a semblé utile d'établir des valeurs de

[1] Professeur agrégé au département de médecine de l'Université Laval, à qui les demandes de tirés à part doivent être adressées.

Laboratoire de recherches en endocrinologie et métabolisme, le Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec, Qué., Canada G1V 4G2.

référence applicables à la population québécoise. En plus de définir la limite inférieure acceptable pour la glycémie, nous avons également voulu établir la limite supérieure de l'insulinémie au cours de l'épreuve de jeûne prolongé de 72 heures.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Au cours des quatre dernières années, plusieurs épreuves de jeûne ont été pratiquées à l'Unité d'Endocrinologie du CHUL, dans le cadre d'un protocole général d'investigation de sujets atteints ou soupçonnés d'hypoglycémie. Ce protocole comportait au moins deux autres tests d'évaluation du pancréas endocrine: test au tolbutamide, test au glucagon, hyperglycémie provoquée par voie orale ou intraveineuse. En fonction du but recherché, il nous a semblé acceptable de retenir comme sujets normaux, ou mieux sujets de référence, ceux chez qui cette investigation complémentaire s'était révélée négative en termes d'hypoglycémie ou d'hyperinsulinisme organique. L'étude actuelle porte donc sur 5 hommes et 21 femmes, dont les caractéristiques suivantes sont présentées au Tableau I: âge, pourcentage du

TABLEAU I

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

Sexe	*Nombre*	*Age*	*poids idéal %*	*Valeur de K*
Masculin	5	33±18	101±9	1.68±0.52
Féminin	21	34±11	100±6	2.01±0.89*

Les valeurs rapportées sont les moyennes et les écart-types.
* Calcul sur 19 des 21 sujets.

poids idéal calculé selon les tables de la Métropolitan Life [4], coefficient de disparition du glucose (valeur de K), calculé selon la méthode de Conard [5].

L'épreuve de jeûne a consisté en un jeûne total, sauf eau à volonté, pendant une période de 72 heures; les sujets circulaient librement pendant la journée. Des prélèvements de sang veineux ont été recueillis dans des tubes héparinés au moins à toutes les 6 heures, parfois plus souvent si le patient notait des symptômes suggestifs d'hypoglycémie; le sang était immédiatement mis sur glace et centrifugé à froid. La glycémie fut déterminée selon les méthodes usuelles du laboratoire de biochimie du CHUL [6, 7]. L'insulinémie fut mesurée en duplicata selon une méthode radio-immunologique à deux anticorps, un peu modifiée [8], utilisant une courbe d'étalonnage d'insuline humaine à concentration variant entre 0.5 et 25 μU/ml; cette méthode a une sensibilité inférieure à 1 μU/ml et une précision de $\pm$ 1 μU/ml, avec une coefficient de variation entre les essais de 11%.

Pour les fins de calcul, les valeurs de glycémie et d'insulinémie ont été regroupées en six périodes de 12 heures. L'analyse statistique a été faite selon les méthodes usuelles. Le calcul des limites de confiance à 95% a été effectué en ajoutant ou soustrayant « t » fois l'écart-type, en utilisant le « t » correspondant à $p = 0.05$ dans la table de Student [4].

RÉSULTATS

Tel que présenté à la Fig. 1, les courbes des moyennes de glycémie diffèrent de façon significative entre les deux sexes, ceci déjà à partir de la

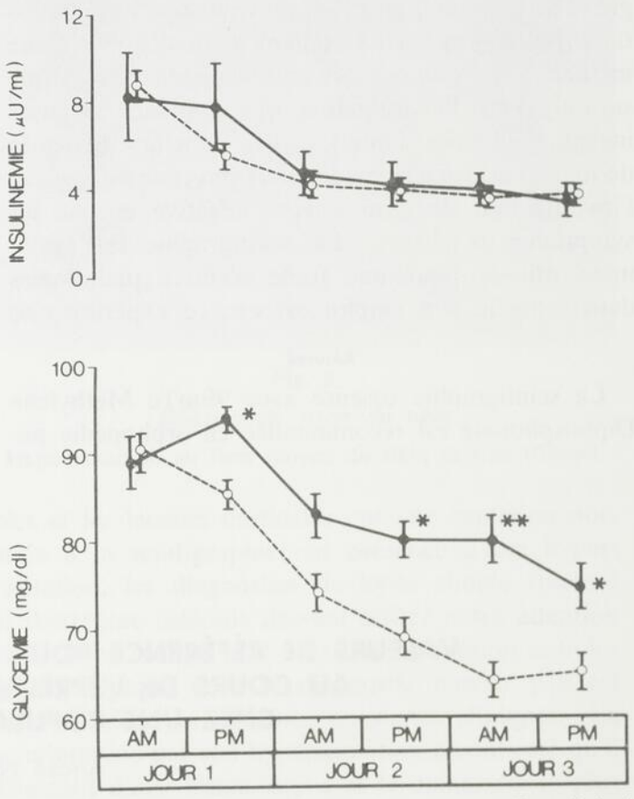


Fig. 1 — Evolution de la glycémie et de l'insulinémie (moyenne ± écart-type) au cours d'une épreuve de jeûne prolongé chez 5 hommes (●——●) et 21 femmes (o- - - -o); * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$.

deuxième partie de la première journée. Cette différence n'est pas retrouvée pour l'insulinémie, mais on peut noter un certain parallélisme avec les glycémies, c'est-à-dire des valeurs un peu plus basses chez les femmes.

Les limites de référence telles que définies plus haut sont présentées au Tableau II. On peut noter qu'après 24 heures de jeûne, la limite inférieure de la glycémie se situe autour de 60 mg/dl chez l'homme et 40 mg/dl chez la femme. Par contre la limite supérieure de la glycémie se situe dans les deux sexes autour de 12 μU/ml. Dans les faits, on se doit de signaler que la glycémie la plus basse

TABLEAU II

VALEURS DE RÉFÉRENCE AU COURS DE L'ÉPREUVE DE JEÛNE PROLONGÉ

	Jour 1 AM	PM	*Jour 2* AM	PM	*Jour 3* AM	PM
Hommes (5)						
Nombre d'échantillons	8	10	10	10	10	11
Glycémie (limite inférieure) (mg/dl)	69	84	66	67	60	56
Insulinémie (limite supérieure) (μU/ml)	22	22	13	12	9	9
Femmes (21)						
Nombre d'échantillons	29	39	43	43	39	51
Glycémie (limite inférieure) (mg/dl)	65	62	44	42	39	42
Insulinémie (limite supérieure) (μU/ml)	17	13	12	10	9	11

enregistrée était de 62 mg/dl chez les hommes et de 43 mg/dl chez les femmes, donc à l'intérieur des limites établies. Par ailleurs, chez les hommes, aucune valeur d'insulinémie à partir du jour 2 n'a dépassé la limite établie, contrairement à 6 des 175 valeurs chez les femmes; cependant ces 6 spécimens s'accompagnaient de glycémie variant entre 56 et 73 mg/dl. Ceci est partiellement corrigé si l'on calcule les limites de confiance sur les valeurs transformées en logarithme: la limite supérieure se situe alors aux environs de 15 μU/ml. Bien que cette transformation soit vraisemblablement justifiée sur le plan théorique, les différences obtenues ne nous ont pas apparu suffisamment importantes pour opter pour cette transformation.

DISCUSSION

Dans une publication récente, Merimee et Tyson [3] s'inscrivaient en faux contre les normes généralement acceptées dans l'interprétation des valeurs de glycémie observée au cours de l'épreuve de jeûne. Une étude conduite chez une population québécoise a confirmé une de leurs conclusions, à savoir qu'il existait une différence entre les sexes quant aux valeurs de glycémie obtenues après 24 ou 48 heures de jeûne.

Il est intéressant de noter cependant que, bien que la courbe moyenne obtenue chez notre population mâle suit d'assez près celle obtenue par ces auteurs, la courbe obtenue chez notre population féminine montre une baisse moins importante que la leur. Ceci s'accompagne d'ailleurs dans leur étude d'une plus grande suppression insulinique chez les femmes que chez les hommes, ce qui n'est pas retrouvé dans notre étude. Il apparait donc que la population féminine québécoise étudiée a une meilleure capacité à maintenir sa glycémie pendant un jeûne prolongé.

La raison de cette différence n'est pas évidente. Merimee et Tyson avait montré qu'il n'y avait pas de différence entre la première et la deuxième partie du cycle menstruel. Il nous a semblé intéressant de rechercher s'il n'y avait pas de relation entre le nivau glycémique moyen atteint au troisième jour et certains paramètres de notre population féminine, plus nombreuse, à savoir l'âge, le pourcentage de poids idéal, la valeur de K à l'hyperglycémie i.v.: ceci s'est avérée négatif. Par contre nous avons obtenu une corrélation statistiquement significative entre la glycémie la plus basse enregistrée en cours d'épreuve et l'âge, ainsi qu'avec le pourcentage du poids idéal (voir Fig. 2), bien que ces deux caractères n'apparaissent aucunement reliée dans notre population étudiée ($r = 0.01$). D'ailleurs une étude plus poussée des corrélations partielles [9] a démontré une liaison encore plus significative entre ce nadir

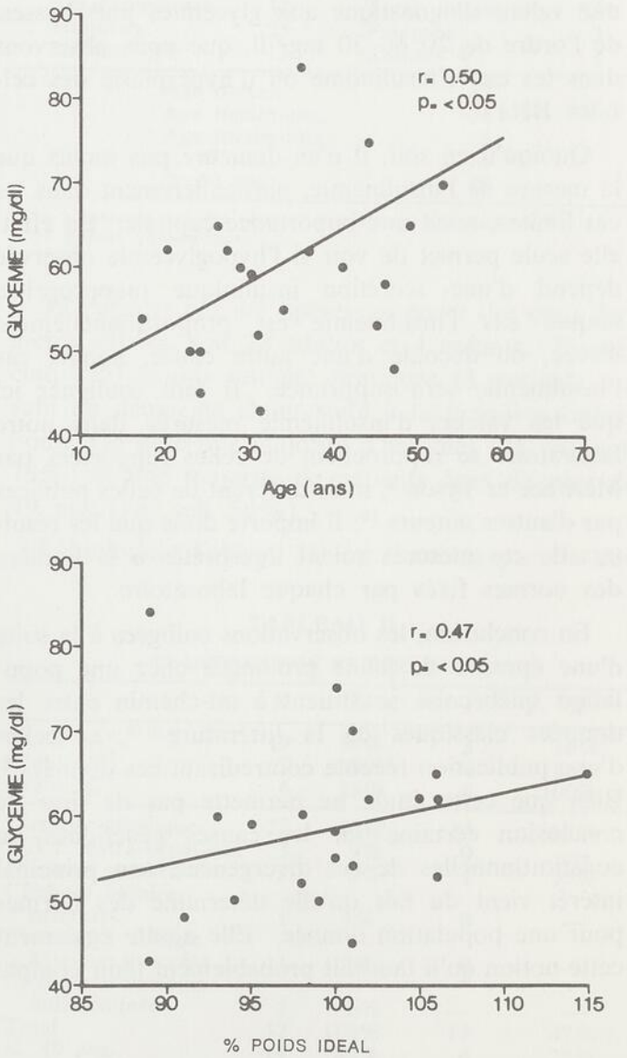


Fig. 2 — Corrélation entre le nadir glycémique observé en cours d'épreuve de jeûne et l'âge (partie supérieure) et le pourcentage du poids idéal (partie inférieure) chez les 21 femmes étudiées.

glycémique et le % de poids idéal ($r = 0.54$, $p < 0.05$) et l'âge ($r = 0.56$, $p < 0.01$). Ceci suggère donc que l'âge et le poids sont deux variables dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats de cette épreuve.

Néanmoins, si l'on considère que notre population féminine représente un bon échantillonnage de la population d'âge adulte, nos conclusions diffèrent de celles de Merimee et Tyson lorsqu'il s'agit d'établir les limites normales, ou ce que nous préférons appeler valeurs de référence. Tel que présenté au Tableau II, la limite inférieure de la glycémie, bien que plus basse que celle généralement acceptée, n'en demeure pas moins suffisamment élevée pour laisser une valeur diagnostique aux glycémies plus basses, de l'ordre de 20 ou 30 mg/dl, que nous observons dans les cas d'insulinome ou d'hyperplasie des cellules Bêta [10].

Quoiqu'il en soit, il n'en demeure pas moins que la mesure de l'insulinémie, particulièrement dans les cas limites, revêt une importance capitale. En effet, elle seule permet de voir si l'hypoglycémie observée dépend d'une sécrétion insulinique inappropriée, auquel cas l'insulinémie est proportionnellement élevée, ou découle d'une autre cause, auquel cas l'insulinémie sera supprimée. Il faut souligner ici que les valeurs d'insulinémie mesurée dans notre laboratoire se rapprochent de celles rapportées par Merimee et Tyson [3], mais diffèrent de celles publiées par d'autres auteurs [10]: il importe donc que les résultats de ces mesures soient interprétés à la lumière des normes fixés par chaque laboratoire.

En conclusion, les observations colligées à la suite d'une épreuve de jeûne prolongée chez une population québécoise se situent à mi-chemin entre les données classiques de la littérature [1, 2], et celles d'une publication récente contredisant ces données [3]. Bien que cette étude ne permette pas de tirer de conclusion certaine sur les causes génétiques ou constitutionnelles de ces divergences, son principal intérêt vient du fait qu'elle détermine des normes pour une population donnée. Elle ajoute également cette notion qu'il faudrait probablement tenir compte de l'âge et de l'adiposité des sujets dans l'interprétation des résultats de cette épreuve.

Résumé

Une épreuve de jeûne prolongé de 72 heures effectuée chez 5 hommes et 21 femmes a permis de définir les limites de référence (limite de confiance à 95%) pour la glycémie et l'insulinémie chez une population québécoise. Après 24 heures de jeûne la limite inférieure de la glycémie se situe aux environs de 60 mg/dl chez l'homme et de 40 mg/dl chez la femme; par contre la limite supérieure de l'insulinémie se situe aux environs de 12 μU/ml, dans les deux sexes. Il semble par ailleurs que dans l'interprétation des glycémies les plus basses, il soit indiqué de tenir compte à la fois de l'âge du sujet et de son adiposité, car nous avons retrouvé une corrélation positive entre ces deux facteurs et le nadir glycémique chez les 21 femmes étudiées.

Summary

Five men and twenty-one women had been submitted to a prolonged fast (72 hours): this allowed us to determine reference values for plasma glucose and insulin in a Quebec population. After 24 hours of fasting, the lower limit for glucose was 60 mg/dl in men and 40 mg/dl in women; the upper limit for insulin was 12 μU/ml in both sexes. These studies also suggested that the lowest values for glucose should be interpreted with regards to the age and adiposity of the subject, since there was a positive correlation between these characteristics and the lowest glucose concentration observed in the 21 women studied.

BIBLIOGRAPHIE

1. Conn, J.W. et Seltzer, H.S.: Spontaneous hypoglycemia. *Am. J. Méd.*, **19**: 460-478, 1975.
2. Linguette, M.: Précis d'endocrinologie. Masson et Cie, 1973.
3. Merimee, T.J. et Tyson, J.E.: Stabilization of plasma glucose during fasting. *New Engl. J. Med.*, **291**: 1275-1278, 1974.
4. Documenta Geigy. Scientific Tables, Seventh Edition, 1970.
5. Conard, V., Franckson, J.R.M., Bastenie, P.A., Kestens, J. et Kovacs, L.: L'étude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineuse chez l'homme normal et détermination d'un « coefficient d'assimilation glucidique ». *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **93**: 177-292, 1953.
6. Bittner, D.L. et McCleary, N.L.: The cupric phenanthroline chelate in the determination of monosaccharides in whole blood. *Amer. J. Clin. Path.*, **40**: 423-428, 1963.
7. A-Gent Glucose-UV Test. Abbott Laboratories, Chicago.
8. Nadeau, A., Morissette, J. et Dussault, J.H.: Utilisation de l'informatique dans les dosages radio-immunologiques. *Union Méd. Canada*, **102**: 1511-1515, 1973.
9. Schwartz, D.: Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Flammarion, 1972.
10. Crofford, O.B. et Graber, A.L.: Symptomatic hypoglycemia in adults. *Southern Med. J.*, **66**: 74-78, 1973.

ÉTUDE DE 32 PATIENTS TRAITÉS PAR SHUNTS PORTO-SYSTÉMIQUES AU CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ LAVAL SUR UNE PÉRIODE DE 5 ANS

G.-Arnaud PAINVIN * et Gérard MARTINEAU, F.R.C.S.(C) **

Cette analyse porte sur 32 patients atteints d'hypertension portale et traités par dérivation porto-systémique au cours de la période s'étendant du 6 juin 1971 au 6 octobre 1976 au Centre Hospitalier de l'Université Laval. Par cette étude, nous nous proposons d'apporter des données additionnelles sur les critères de sélection opératoire et de pronostic à court et à long terme chez les patients en hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes.

Les plus récentes études contrôlées tendent de façon générale à démontrer le peu d'efficacité de la dérivation porto-systémique sur la survie à long terme des cirrhotiques porteurs de varices œsophagiennes et ayant présenté un ou plusieurs épisodes hémorragiques [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Néanmoins, face à un patient en hémorragie ne répondant pas ou s'aggravant malgré une réanimation massive et intensive, le shunt reste le seul traitement définitif actuellement valable devant cette pathologie grave.

Les réticences face à cette chirurgie reposent sur plusieurs facteurs:

1. Sélection opératoire mal définie et souvent empirique.

2. Pronostic opératoire à court et à long terme impossible à déterminer avec exactitude (cf. discussion).

3. Mortalité et morbidité opératoires élevées.

4. Difficulté dans le choix du type de shunt et de la date opératoire.

Ces arguments sont à considérer et les études futures y répondront possiblement. Néanmoins, il apparaît qu'une meilleure sélection des patients (critères de pronostic global) et un meilleur choix du type de dérivation portale devraient améliorer les résultats.

Adresser toute demande de tirés à part aux docteurs ci-dessous :

* G.-Arnaud Painvin, m.d., résident senior: Service de chirurgie du Centre Hospitalier de l'Université Laval, ou

** Gérard Martineau, m.d., F.R.C.S.(C), professeur adjoint, Service de chirurgie du Centre Hospitalier de l'Université Laval.

A) MATÉRIEL (Tableau I)

TABLEAU I

RÉPARTITIONS

Total patients:	32	Total shunts	35*
Hommes:	25	Femmes:	3
Enfants ♂:	3	Enfants ♀:	1
Age moyen:	47		
Age maximum:	74		
Age minimum:	6		
⩽ 49 ans:	14 **		
⩾ 50 ans:	18		

* 3 patients ont été réopérés (2 shunts chacun)
** Valeur pronostique.

32 patients ont été opérés au cours des cinq dernières années, soit 28 adultes et 4 enfants. Trente-cinq (35) shunts ont été pratiqués (3 patients ont subi un deuxième shunt suite à la première opération). On note une majorité d'hommes (25 cas, soit 78%) et une majorité de patients âgés de plus de 49 ans (18, soit 56%).

L'étiologie (Tableau II) est dominée par: la cirrhose éthylique (C-ROH), 22 cas soit 68%, puis par l'hypertension portale primitive extra-hépatique, 3 cas soit 9%; la cirrhose post-hépatite (C-PH), 3 cas soit 9%; la cirrhose d'origine indéterminée, 2 cas soit 6%; la cirrhose biliaire primitive (C.B.P.),

TABLEAU II

CLASSIFICATION ET ÉTIOLOGIES

	N	%	†	%
Child "A"	19	59%	**3**	16%
Child "B"	7	28%	6	86%
Child "C"	6	19%	6	100%
Cirrhose éthylique	22	69%	14	67%
H.T.P. extra-hépatique	3	9%	0	—
Cirrhose posthépatite	3	9%	1	33%
Cirrhose biliaire primitive	1	3%	0	—
Cirrhose + fibrose kystique pancréas	1	3%	0	—
Cirrhose d'étiologie indéterminée	2	6%	—	—
Total	32	100%	15	47%
⩽ 49 ans	14	44%	4	28%
⩾ 50 ans	18	56%	11	79%

† = Décès.

1 cas soit 3%; la cirrhose avec fibrose kystique du pancréas, 1 cas soit 3%.

À l'admission, les patients ont été classés selon les critères de Child. On note la prépondérance de la classe « A » (19, soit 59%).

Parmi les enfants, deux (50%) étaient porteurs d'hypertension portale extra-hépatique, un enfant présentait une cirrhose accompagnant une maladie fibro-kystique du pancréas et un enfant était porteur d'une cirrhose post-nécrotique.

Chez ces trente-deux (32) patients, le tableau clinique à l'admission était dominé par l'ascite (56%), l'ictère (25%) et l'état de choc (18%).

B) MÉTHODES

Il n'y a pas eu de critère considéré comme contre-indiquant l'intervention. Le bilan préopératoire associait: bilan hématologique, hépatique, pulmonaire, rénal et cardio-vasculaire complet. L'œso-gastroscopie fut pratiquée en urgence dans 31 cas, soit 97%. L'artériographie sélective: mésentérique, cœliaque et hépatique, a été pratiquée chez 11 patients (34%). L'ombilico-portographie chez 9 patients. Ce dernier examen est pratiqué de façon systématique depuis 1976 seulement. Le reste des examens radiologiques est précisé dans le Tableau IV.

On tend, actuellement, à préciser l'état hémodynamique complet (cardio-vasculaire et hépatique) ainsi que les fonctions respiratoires dans le bilan préopératoire de chaque patient (cf. discussion).

Chez le patient en choc hémorragique, la réanimation a été effectuée à l'Unité des soins intensifs conjointement par l'équipe de gastroentérologie et de chirurgie hépato-portale. La sonde de Blackmore a été utilisée dans 5 cas (16%). Elle a été gardée en place en moyenne 11 heures. 5 transfusions furent utilisées en moyenne dans les premières vingt-quatre heures. L'albumine fut utilisée de façon massive dans 11 cas (35%) pour maintenir le niveau de la protéinémie sérique et rétablir la pression oncotique. La vasopressine ne fut utilisée que dans certains cas (6, soit 19%) en préopératoire chez le patient qui continuait à saigner et où la décision d'intervenir chirurgicalement n'était pas encore prise.

Les troubles cardiaques, hydroélectrolytiques et acido-basiques étaient traités et prévenus conjointement selon leur étiologie. Les troubles de la coagulation étaient corrigés par du plasma frais congelé, des culots plaquettaires ou du sang total.

14 patients (Tableau III) furent opérés en urgence (3 patients ont eu une réintervention d'urgence). La notion de shunt d'urgence est définie comme suit: Shunt effectué chez des patients dont les conditions hémodynamiques et biologiques se dégradaient malgré la réanimation. Ainsi, le nombre d'heures a été considéré comme critère secondaire. 21 patients (60%) furent opérés en électif c'est-à-dire avec des conditions biologiques et hémodynamiques stables. 10 patients (31%) furent opérés dans les premières vingt-quatre heures après l'admission.

INTERVENTION

26 patients (81%) ont subi un shunt porto-cave termino-latéral (PCTL). 6 patients (19%) ont subi un shunt spléno-rénal central (SRC). Spléno-cave, méso-cave, porto-rénal, 1 patient chacun.

Une biopsie hépatique fut pratiquée dans tous les cas; une gastrostomie chez 19 patients (59%) et une splénectomie dans 17 cas (53%). Les pressions portales libre et bloquée (hépatique et splanchnique) de même que les pressions porto-cave post-shunt furent prises de routine. Le gradient de décompression fut en moyenne de 19,8 cm d'H_2O. La pression portale moyenne en fin d'intervention fut de 21 cm d'H_2O.

Les pertes sanguines moyennes furent de 3200 cc. 3 patients (9%) ont présenté un choc peropératoire corrigé. Les apports totaux moyens peropératoires ont été de 5200 cc. La durée moyenne d'intervention fut de 5 heures 20 minutes.

TRAITEMENT POSTOPÉRATOIRE

Les patients furent suivis aux soins intensifs pendant une durée moyenne de 12 jours. L'hospitalisation totale moyenne fut de 31 jours. Le monitoring et le traitement furent identiques à ceux menés en préopératoire. L'hypovolémie fut traitée préférentiellement par Dextrose 5% et Albumine. La perfusion périphérique fut maintenue par apports liquidiens d'une part et Dopamine d'autre part. Les hémorragies furent traitées par transfusion, plasma frais congelé, concentrés plaquettaires et vitamine K. Les défaillances cardio-respiratoires, acido-basiques et rénales furent traitées selon leurs étiologies propres.

8 patients ont eu un bilan hémodynamique complet pré et post-opératoire avec cathéter de Swan-Ganz: Bilan hémodynamique cardio-pulmonaire (pression de l'artère pulmonaire libre et bloquée), débit et index cardiaque, résistance pulmonaire et périphérique, travail cardiaque, consommation d'oxygène et calculs des shunts pulmonaires furent mesurés.

RÉSULTATS OPÉRATOIRES

Tableaux III et IV)

TABLEAU III

TYPE ET RÉPARTITION DES SHUNTS

		Urgent	*Electif*
Portocave termino latéral	26	12	14
Spléno-rénal	6	1	5
	1	0	1
Méso-cave	1	0	1
Porto-rénal	1	1	0
	Total	14 (40%)	21 (60%)
	† Op. *	3 (21%)	6 (28%)
	† Tot.	7 (50%)	8 (38%)

* op. = décès opératoire = décès dans les 30 jours qui suivent l'opération.
† = décès.

TABLEAU IV

BILAN RADIO PRÉOP.

	N. patients	*% N.*
Transit	9	28%
Endoscopie	31	97%
Artériographie	11	34%
Ombilico-porto	9	28%
Scan HEP-SPL	19	59%
Les cinq examens	9	28%

La mortalité opératoire, définie dans les 30 jours suivant l'intervention, toucha 9 patients (28%). La mortalité pour les shunts d'urgence fut de 3 cas sur 12 (21%) contre 6 décès sur 14 cas (28%) pour les shunts électifs. La mortalité à un an: 14 patients (44%). La mortalité à trois ans: 15 patients (47%). La mortalité à trois ans pour les shunts d'urgence fut de 50% contre 38% pour les shunts électifs. 11 autopsies furent obtenues (73%).

23 patients (72%) ont présenté des complications. 15 en sont décédés (65%). Les défaillances hépatiques ont été les plus fréquentes et les plus graves, soit chez 14 patients avec 12 décès (86%). L'insuffisance respiratoire aiguë fut retrouvée chez 6 patients, 5 en sont décédés (84%). Parmi les complications infectieuses on retrouve 4 septicémies (mortalité 75%). 8 patients ont présenté des récidives hémorragiques; on y retrouve 5 ulcères de stress (2 sont décédés) et 3 récidives de rupture de varices œsophagiennes (9%) nécessitant une réintervention avec un décès (mortalité 33%).

Le syndrome hépatol-rénal a été retrouvé chez 5 patients (16%) avec 100% de mortalité. L'encéphalopathie a été retrouvée 4 fois (12) avec 50% de mortalité. Les deux autres cas d'encéphalopathie ont été contrôlés.

SURVIE

17 patients (53%) sont actuellement vivants et exempts de complications, pour une période s'étendant de 11 mois à 5 ans après le shunt.

COMPLICATIONS POSTOPÉRATOIRES

(Tableau V)

TABLEAU V

MORTALITÉ — MORBIDITÉ

	N. patients		*%*	†	*% N*
Mortalité op. *	9		28%	—	—
Mortalité 1 an	14		44%	—	—
Mortalité 3 ans	15		47%	—	—
Complications	23		72%	15	65%
Ins. hépatique	14		44%	12	86%
suraiguë		8	25%	8	100%
subaiguë		4	12%	4	100%
chronique		2	6%	0	—
Thrombose portale	4		12%	3	75%
préop.		1	3%	1	100%
postop.		3	9%	2	75%
Respiratoires	13		41%	8	61%
ins. rés. aiguë		6	19%	5	84%
pneumonies		6	19%	2	33%
embolies		1	3%	1	100%
Infectieuses	10		31%	6	60%
septicémies		4	12%	3	75%
péritonites		4	12%	3	75%
abcès s/s phre		2	3%	—	—
Acidose métabolique	8		25%	6	75%
Hépato-rénal	5		16%	5	100%
Ulcères — stress	5		16%	2	40%
Défaillance cardiaque	4		12%	1	25%
infarctus		1	3%	1	100%
Encéphalopathies	4		12%	2	50%
Reprises opératoires	3		9%	1	33%
Sténose œsophage	1		3%	—	—
Diabète insipide	1		3%	1	100%

* Décès opératoire: décès dans les 30 jours qui suivent l'opération.
† = Décès.

DISCUSSION

L'étude clinique de cette courte série de patients permet d'infirmer certains faits. Nous éliminerons de cette discussion les cas d'hypertension portale d'origine extra-hépatique tenant compte que la nosologie, l'évolution et le pronostic en font une maladie différente.

A) *Critères cliniques*

La classification de Child est valable par sa simplicité. Les corrélations avec les résultats tendent à prouver son utilité. Néanmoins elle est sujette à critique: elle ne tient pas compte des autres pathologies souvent associées au terrain cirrhotique et qui doivent être considérées avant la chirurgie. La délimitation entre la classe « B » et « C » reste fragile et un patient peut changer de classification rapidement malgré un traitement médical adéquat. 3 de nos patients admis « B » ont été opérés comme « C » bien qu'aucune erreur thérapeutique de réanimation n'ait été identifiable.

Il fait peu de doute que cette seule classification clinique bien qu'utile pour le pronostic à moyen et

à long terme reste insuffisante sur le plan immédiat. L'étude de cette série oblige à mettre l'emphase sur d'autres facteurs additionnels de mauvais pronostic soit:

1. L'âge du patient (12 des 18 patients âgés de plus de 49 ans sont décédés).

2. Les maladies systémiques associées étaient présentes chez 15 patients (47%), parmi ceux-ci on a noté 7 décès (mortalité: 46%) soit: collagénose, (1 cas); hémochromatose et diabète (1 cas); et bronchiectasie (1 cas); hépatome et séquestration pulmonaire (1 cas); et thrombose portale préopératoire additionnée à une cirrhose (3 cas).

3. Le nombre et l'importance des hémorragies antérieures: 4 épisodes hémorragiques antérieurs en moyenne ont été retrouvés chez nos patients.

B) *Critères biologiques*

Les divers examens sériques n'ont pas démontré, à eux seuls, de valeur pronostique notable quel que soit l'âge du patient, sa condition hépatique préexistante ou le type de dérivation porto-cave effectué. Associés au tableau clinique cependant, certains de ces examens nous sont apparus utiles pour confirmer une insuffisance hépatique progressive : phosphatase alcaline élevée, azotémie en dessous de la normale, bilirubinémie conjuguée basse, créatinine sérique s'élevant rapidement, acidose métabolique progressive. Les résultats biologiques n'ont pas eu d'influence chez ces 32 patients sur la décision chirurgicale elle-même mais plutôt sur la date d'effectuer l'intervention. De façon générale, l'amorce d'une détérioration des examens biologiques en présence d'hémorragie persistante a précipité l'intervention avec comme but de juguler le plus rapidement possible les pertes sanguines dans le tractus intestinal et également d'utiliser l'intervention elle-même comme base aux transfusions d'échange.

C) *Critères hémodynamiques*

La revue de ces cas révèle peu d'études hémodynamiques du côté hépatique même. La prise des pressions hépato-portale (vers le foie) et hépatofuge (opposé au foie) n'ont pas dans cette série de patients influencé le type de shunt et la survie. La littérature dans ce domaine demeure partagée autant sur la valeur réelle de ces mesures hémodynamiques [16, 17, 18, 19, 20] que sur les différents types de shunt souhaitables suivant les données obtenues [2, 5, 7, 21, 22]

Dans cette optique, il nous apparaît important de noter que chez 6 de nos patients décédés en insuffisance hépatique suraiguë, une augmentation importante du débit cardiaque (100 à 200%) de même qu'une concentration d'oxygène élevée au niveau de l'artère pulmonaire fut notée par rapport aux données préopératoires. Un tel phénomène ne s'explique pas facilement en l'absence de malformations cardiaques, puisqu'il équivaut à un shunt gauche droit. La présence de shunts artério-veineux intrahépatiques et l'augmentation du flot artériel hépatique après décompression sinusoïdale a fait l'objet d'études intéressantes [11, 12, 13, 14, 15] et pourrait expliquer en partie ce phénomène hémodynamique. Cependant si telle est la situation, l'arrivée d'une insuffisance hépatique suraiguë semble paradoxale. L'hypothèse qui mérite d'être considérée est que des phénomènes métaboliques surajoutés à l'ischémie amèneraient des by-pass du côté lobule hépatique avec phénomènes d'ischémie. De tels phénomènes métaboliques ne sont pas inédits et deviennent généralement acceptés pour expliquer l'arrêt de la diurèse dans le syndrome hépato-rénal.

Des études plus poussées seront de toute évidence nécessaires pour démontrer l'importance ou le comportement des shunts artério-veineux intrahépatiques après dérivation porto-cave.

CONCLUSION

Fondamentalement, le problème demeure entier: aucun des critères cliniques, biologiques et hémodynamiques, actuellement employés, ne permet, pris isolément, d'établir une sélection efficace des patients devant subir un shunt porto-cave ni de déterminer quel type de shunt et à quel moment le faire. Pris dans leur ensemble cependant, ils apparaissent devoir influencer la décision chirurgicale et ses modalités d'application.

Ainsi, les décompressions sélectives des varices œsophagiennes [1, 8, 9, 10] comportent comme avantage important de ne pas provoquer de changements hémodynamiques notables au niveau du foie lui-même, cependant leurs applications cliniques demeurent relativement restreintes.

Plus que les critères cliniques et biologiques, il nous apparaît que les études de l'hémodynamie intrahépatique avant et après le shunt doivent être poussées plus loin si l'on espère améliorer le traitement chirurgical en particulier de cette catégorie de patients comportant un risque très élevé quel que soit le type de shunt proposé.

Résumé

Une série de 32 patients ayant subi 35 shunts porto-systémiques au Centre Hospitalier de l'Uni-

versité Laval de 1971 à 1976 est étudiée. Cette série comprend 28 adultes et 4 enfants. L'étiologie prépondérante est la cirrhose éthylique (68%). La majorité soit 81% ont subi un shunt porto-cave. Il y eut 9 décès en dedans de 30 jours, 5 décès en dedans d'un an et un décès après 3 ans, pour un total de 15 décès (47%). La discussion est faite sur les divers aspects cliniques, biologiques et hémodynamiques en cause.

Summary

32 patients treated by 35 porto-systemic shunts at Le Centre Hospitalier de l'Université Laval over a 5 year period are presented. They were 28 adults and 4 children. Alcoholic cirrhosis is the preponderant aetiologic factor (68%). Most of these patients had a porto caval shunt (81%). There were 9 deaths within 30 days post shunt, 5 deaths within a year and 1 death after 3 years, for a total of 15 deaths (47%). Some clinical, biological and haemodynamic aspects are discussed.

BIBLIOGRAPHIE

1. Salambo, J. et coll.: Selective and total shunts in the treatment of bleeding varices. *New Engl. J. Med.*, **295:** no 20, p. 1089-1095, novembre 1976.
2. Jackson, F.C. et coll.: A clinical investigation of the portal shunt Vs survival analysis of the therapeutic operation. *Ann. Surg.*, **174:** 672-701, 1971.
3. Resnick, R.H. et coll.: A controlled study of the therapeutic porto-cave shunt. *Gastroenterology*, **67:** 843-857, 1974.
4. Rueff, B. et Roche-Sicot, J.: A controlled trial of porto-caval shunt in cirrhotic patients. *Digestion*, **10:** 310, 1974.
5. Nikelsen, W.P.: Therapeutic portocaval shunt: preliminary data on controlled trial and morbid effects of acute hyaline necrosis. *Arch. Surg.*, **108:** 302, 1974.
6. Orloff, M. et coll.: A comparative study of emergency trans-oesophageal ligation and non surgical treatment of bleeding oesophageal varices. *Surg.*, **52:** 103, 1962.
7. Orloff, M.: Emergency protocaval shunt: a comparative study of shunt, varix ligation and non surgical treatment of bleeding oesophageal varices. *Ann. Surg.*, **166:** 456, 1967.
8. Warren, W.D. et coll.: Selective distal splenorenal shunt technique and results. *Arch. Surg.*, **108:** 306-314, 1974.
9. Warren, W.D. et coll.: Selective trans-splenic decompression of gastro-oesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann. Surg.*, **166:** 437-455, 1967.
10. Inokuchi, K. et coll.: New selective decompression of oesophageal varices by a left gastric venous caval shunt. *Arch. Surg.*, **100:** 157-162, 1970.
11. Siegel, J.H. et coll.: Hyperdynamic states and the physiologic determinant of survival. *Arch. Surg.*, **108:** 283-293, 1974.
12. Reynolds, T.B.: The role of hemodynamic measurements in portosystemic shunt surgery. *Arch. Surg.*, **108:** 276-282, 1974.
13. Ferguson, D.J.: Hemodynamics in surgery for portal hypertension. *Ann. Surg.*, **158:** 383, 1963.
14. Burchell, A. et coll.: Hepatic artery flow improvement after portocaval shunt. *Ann. Surg.*, **184:** 289-301, 1976.
15. McDermott, M.V. Jr: Evaluation of the hemodynamics of portal hypertension in the selection of patients for shunt surgery. *Ann. Surg.*, **176:** 449, 1972.
16. Orloff, M.: Portocaval shunt as emergency procedure in unselected patients. *S.G.O.*, **141:** 59-68, 1975.
17. Charters III A.C. et Orloff, M.: The influence of portal perfusion on the response to shunt. *Am. J. Surg.*, **130:** 225-232, 1975.
18. Burchell, A.R. et coll.: Hemodynamic variables and prognosis following portocaval shunt. *S.G.O.*, **138:** 359, 1974.
19. Benhamou, J.P.: Portal vein flow and tolerance of portocaval shunt: death of a myth. *Gastroenterology*, **67:** 1287, 1974.
20. Maillard, J.N. et coll.: Preoperative parameters influencing survival in patients with elective portacaval shunts. *Digestion*, **10:** 129, 1974.
21. Bismuth, H. et coll.: Does the type of shunt decisively influence the clinical result? *Ann. Surg.*, **179:** 209, 1974.
22. Malt, R.H. et Szczerban, J.: Portasystemic venous shunts. *New Engl. J. Med.*, **295:** 24 et 80, 1976.

médecine pratique

LE CONTRÔLE DE L'HÉPATITE VIRALE DE TYPE B

C. ROUSSEAU [1]

INTRODUCTION

Depuis quelques années, la recherche a permis d'accumuler de nombreuses données sur le diagnostic, l'épidémiologie et le traitement de l'hépatite B. L'histoire naturelle de cette maladie est plus complexe que celle de l'hépatite virale de type A, aussi devons-nous compter sur la mise en place de mesures personnelles et générales pour en stopper la propagation. Si les bonnes pratiques d'hygiène et la prophylaxie passive vis-à-vis les contacts de personne à personne constituent les mesures traditionnelles de contrôle pour l'hépatite virale de type A, ces mesures ne sont pas suffisantes pour contrôler l'hépatite de type B; en conséquence, un effort considérable est actuellement dirigé sur la mise au point de produits biologiques pour l'immunisation à la fois active et passive.

La présence de l'antigène de surface de l'hépatite de type B dans le sérum humain a des implications graves sur le plan de la santé publique. Les commentaires qui suivent portent sur sa signification et exposent, à la lumière des faits connus, les grandes lignes de conduite concernant le contrôle et la prévention de l'hépatite virale de type B.

IMPORTANCE DU PROBLÈME

L'hépatite virale de type B est un problème de santé publique d'importance majeure en Amérique du Nord.

Aux États-Unis, en 1975, environ 55,000 cas d'hépatite virale furent déclarés, dont plus de 20% étaient accompagnés d'un diagnostic d'hépatite B par les médecins faisant rapport. Cette proportion

[1] Hématologue, service d'hématologie-oncologie, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec, Qué. G1V 4G2, et directeur médical, service de transfusion sanguine de la Croix-Rouge canadienne, Québec.

est nettement sous-estimée puisque les données fournies par des études sur des malades adultes hospitalisés indiquent que près de 50% des hépatites virales ictériques aiguës peuvent être causées par le virus de l'hépatite B (HBV).

ASPECTS CLINIQUES

Il n'est pas facile de distinguer l'hépatite B des autres types d'hépatites virales ou toxiques et les tests de fonction hépatique ne les différencient pas.

L'hépatite B ictérique aiguë typique a une période d'incubation d'environ 2 à 3 mois. Le stade du prodrome débute avec malaise, anorexie, nausée, vomissement, fatigue et état dépressif. Des taux sériques élevées de transaminases (TGO et TGP) apparaissent tôt dans le prodrome. Les symptômes débutent souvent de façon insidieuse, plutôt que soudaine. L'ictère se manifeste après *une ou deux semaines* et, ordinairement, il est accompagné d'anorexie; il persiste généralement pendant une à deux semaines. Le rétablissement complet peut prendre plusieurs mois; le malade n'éprouve souvent qu'une fatigue générale.

L'hépatite B ictérique peut être associée à une débilité considérable; à de rares occasions, elle évolue vers une nécrose hépatique fulminante. Le rapport mortalité/cas d'hépatite B ictérique est de 1%; selon l'âge et l'état de santé sous-jacent, il peut atteindre 10%.

L'hépatite B anictérique est au moins 2 à 3 fois plus fréquente que la forme ictérique. Elle est souvent confondue avec une gastroentérite ou quelqu'autre syndrome viral.

ASPECTS BIOLOGIQUES: L'ANTIGÈNE DE SURFACE (HB_SAg)

Chez les malades souffrant d'hépatite B aiguë, l'antigène de surface de l'hépatite B (HB_SAg) est décelable dans le sang ordinairement durant 1 à 8 semaines. Cet antigène est une lipoprotéine provenant de la couche externe du virus de l'HBV. Sa présence indique un potentiel d'infectivité.

L'HB_SAg fut originellement identifié par immunodiffusion. C'est une méthode simple, peu coûteuse et spécifique, mais trop longue (1-3 jours) et insensible. De nombreux autres procédés ont depuis lors été mis en application. Le tableau suivant fait état de leurs caractéristiques propres. (cf. Tableau I). Tel qu'illustré, les tests de troisième génération sont les plus sensibles et doivent être utilisés pour le dépistage de l'HB_SAg dans les banques de sang, les départements de la santé et les laboratoires d'hôpitaux.

L'HB_SAg apparaît au cours de la période d'incubation précédant de plusieurs semaines l'évidence clinique ou biochimique de l'infection. Il disparaît habituellement avant le retour à la normale de la fonction hépatique. L'anticorps (anti-HB_S), pour sa part, devient décelable au cours de la convalescence et indique une immunité complète ou partielle.

Chez 5 à 10% des cas d'hépatite B, l'HB_SAg est présent dans le sang durant plusieurs mois, même plusieurs années et quelques-uns évoluent vers l'hépatite active chronique et la cirrhose. Les malades asymptomatiques sont plus aptes à manifester une antigénémie persistante que les malades ictériques. L'antigénémie persistante se voit aussi chez les personnes dont le système immunitaire est déficient (patients sous hémodialyse, enfants atteints du syndrome de Down, patients sous immunosuppresseurs). Les bébés dont les mères ont eu une hépatite B au cours de leur grossesse en sont aussi souvent porteurs.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'hépatite B était jadis appelée « hépatite sérique » et on croyait qu'elle était transmise seulement par les voies parentérales telles que l'inoculation ou la transfusion de sang et de produits sanguins. D'après des données récentes, il semble que l'HBV se transmette aussi d'autres façons: l'administration orale de sérum contenant l'HBV peut causer l'hépatite. Cependant, la transmission de la maladie par la salive ou autres sécrétions humaines contenant l'antigène n'a pas encore été démontrée de façon convaincante.

La transmission directe (de personne à personne) de l'HBV est le principal mécanisme d'infection pour les contacts familiaux ou intimes, pour les retardés mentaux dans les institutions et pour les travailleurs dans certaines occupations: les membres du personnel d'hôpitaux et de soins de santé, le personnel des unités d'hémodialyse, des unités d'hématologie-oncologie, etc. L'HBV peut pénétrer dans l'organisme humain par la bouche, les membranes muqueuses et la peau. Le sang et le sérum sont le plus souvent les responsables de l'infection.

La transmission indirecte est le mécanisme d'infection pour les personnes exposées à l'HBV par la transfusion de sang, l'usage en commun d'aiguilles contaminées pour l'auto-injection de drogue, etc. Le tatouage, le perçage des oreilles, l'utilisation de seringues à doses multiples et la manutention de serviettes maculées de sang ont été impliqués. L'exposition orale comme l'aspiration de substances in-

TABLEAU I

COMPARAISON QUALITATIVE DE 6 MÉTHODES DE DÉTECTION DE L'HB_sAg.

Procédé	*Type*	*Sensibilité relative*	*Spécificité*	*Temps d'exécution*	*Difficulté d'exécution*	*Coût*
Immunodiffusion	1re génération	1X	excellente	24 h.	+	bas
Contreimmunoélectrophorèse (CIEP)	2e génération	2-10X	excellente	1-2 h.	++	modéré
Fixation du C'			modérée	18-24 h.	+++	modéré
Hémagglutination passive (Latex)			moins bonne	10-15 min.	++	bas
Hémagglutination passive inversée (HAPI)	3e génération		moins bonne	2 h.	+	bas
Radioimmunoessai (RIE)		250-1000X	bonne	4-72 h.	+++	élevé

fectieuses dans des pipettes par la bouche a aussi été la cause d'hépatite B.

CONTRÔLE ET PRÉVENTION

L'application à grande échelle des tests sérologiques pour l'HB_sAg souligne l'importance de l'hépatite B comme problème clinique et de santé publique. La présence d'HB_sAg dans le sang d'un malade ou d'une personne apparemment en bonne santé soulève des questions non seulement sur l'existence d'une maladie du foie, mais aussi sur son potentiel d'infectivité. L'importance de ce risque est encore aujourd'hui difficile à mesurer, mais il est clair que toutes les personnes à test positif ne sont pas forcément infectieuses. La probabilité de transmettre l'HBV à des contacts susceptibles est liée à plusieurs facteurs dont l'hygiène personnelle, la technique aseptique, les vêtements protecteurs, l'état d'esprit, etc.

Dans les recommandations pour enrayer la transmission de l'hépatite B, on a mis l'accent sur la réduction au minimum de l'exposition aux sources d'infection. On a centré l'attention sur une meilleure hygiène personnelle et de l'environnement, le diagnostic et la surveillance étroite de la maladie et de l'état de porteur sain, l'éducation des gens et la sécurité pour la transfusion de sang.

Plusieurs études prospectives sur des patients receveurs de transfusion démontrent que la fréquence de l'hépatite B associée à la transfusion a subi une réduction significative à la suite des tests exigés pour déceler l'HB_sAg dans chaque unité de sang avec une méthode à sensibilité maximum (HAPI ou RIE). Il reste, néanmoins, un petit nombre de cas dus présumément à la transfusion de sang infecté d'HBV mais dont l'HB_sAg n'est pas détectable même par les tests les plus sensibles.

Le contrôle ou la prévention définitive de l'hépatite B est dans l'attente de la mise au point de produits biologiques pour l'immunisation active et passive ou d'autres mesures spécifiques. Pour le moment, nous devons continuer de compter sur des mesures générales pour réduire les risques d'exposition et sur des pratiques bien fondées pour enrayer l'infection lorsque le danger d'hépatite est grand.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Hygiène personnelle: Une hygiène personnelle bien fondée est la clé de voûte de la protection contre l'infection par l'HBV. La plus importante pratique individuelle est le lavement soigneux des mains. Ceci combiné à l'évitement sensé des sources probables d'infection sont à la base du contrôle de l'hépatite B.

Désinfection et stérilisation: L'HBV semble être tout à fait stable dans le plasma ou le sérum et peut tolérer une grande variation de température et d'humidité ainsi que des agents chimiques variés.

La stérilisation par la chaleur est le traitement de choix pour les instruments et autres objets qui peuvent être commodément traités ainsi. L'importance du nettoyage minutieux des instruments, des contenants ou des surfaces, etc., pour enlever les substances adhérentes avant le traitement ne saurait être trop accentuée.

L'HBV est inactivé par la chaleur dans chacune des conditions suivantes:

1) Ébullition dans l'eau (100°C) durant 10 minutes.

2) Vapeur sous pression (à l'autoclave) à 121°C et à 15 lb/p.c. durant 15 minutes.

3) Chaleur sèche (160°C) durant 2 heures.

Les options autres que la chaleur, présumées efficaces, comprennent des désinfectants chimiques:

1) Solutions d'hypochlorite de sodium, 0.5% — 1.0% (5,000-10.000 p.p.m. de chlore disponible) durant 30 minutes.

p) Formaline aqueuse à 40% (formaldéhyde aqueux à 16%) durant 12 heures; formaline à 20% dans l'alcool à 70% durant 18 heures.

3) Solution aqueuse de glutaraldéhyde alcalanisée à 2% durant 10 heures.

4) Stérilisation par le gaz oxide d'éthylène.

Diagnostic et surveillance: Le médecin dispose aujourd'hui d'excellents moyens pour établir le diagnostic de l'infection par l'HBV qu'elle soit aiguë, chronique, symptomatique ou asymptomatique. Une fois le diagnostic confirmé, ces mêmes moyens lui sont aussi utiles pour surveiller l'évolution de l'hépatite ou de l'état de porteur sain. Sur ce plan, il a donc un rôle capital à jouer et sa responsabilité concernant le contrôle et la prévention de l'hépatite B au sein de la population est excessivement importante.

Le diagnostic de l'infection se fait principalement à l'aide de l'observation clinique, des épreuves de fonction hépatique et des tests les plus sensibles permettant de déceler l'antigène de surface de l'hépatite B. La biopsie hépatique peut être nécessaire.

Tel que décrit précédemment, l'évolution de la maladie est relativement variable. Il est donc primordial de suivre le malade régulièrement pendant plusieurs mois (12 mois et plus). Aux examens déjà énumérés, devrait s'ajouter l'épreuve de détection des anticorps anti-HB_S. La biopsie hépatique peut être refaite au besoin.

Quant aux porteurs asymptomatiques, ils ne méritent pas moins d'attention. Ils doivent être aussi régulièrement examinés et ceci pour des périodes encore plus prolongées. Les mêmes examens servent pour cette fin et, en présence d'anomalies de la fonction hépatique, la biopsie est indiquée.

Gammaglobuline: La gammaglobuline standard, préparée après 1972, a des niveaux décelables mais faibles d'anti-HB_S ($\leq$ 1/5,000 unités HAP). Elle réduit la sévérité et les complications cliniques de l'hépatite B lorsque la quantité inoculée de virus est petite et que l'exposition est percutanée ou orale. Il est donc recommandé que la gammaglobuline fabriquée après 1972 soit offerte aux personnes qui ont été de toute évidence exposées par voie orale ou percutanée à du sang ou des liquides HB_SAg positifs connus (par exemple: ingestions ou piqûre d'aiguille accidentelles). Les meilleures données accessibles au sujet de la dose indiquent que, pour un adulte, une injection unique de 5ml intra-musculaire peut être bénéfique.

La gammaglobuline à titre élevé d'anti-HB_S (1/200,000 — 1/500,000 unités HAP), *i.e.*, la gammaglobuline anti-hépatite B (GHB), confère une protection plus forte et plus significative que la précédente. Elle est actuellement disponible, à titre expérimental, à travers tout le Canada par l'entremise du Service de Transfusion Sanguine de la Croix-Rouge Canadienne. On présume que la GHB sera incessamment acceptée pour la licence, pour des indications très clairement spécifiées.

Déclaration et éducation: Tout cas d'hépatite devrait subir le test pour l'HB_SAg et être déclaré promptement au service de la santé de l'institution, au département de la santé de la municipalité ou de l'État. La déclaration des cas confirmés rend possible une surveillance plus précise de l'hépatite, l'identification des changements dans les tendances épidémiologiques et la prévention et le contrôle à l'échelle de la communauté.

Les personnes HB_SAg positives et leurs proches contacts devraient être pleinement informés au sujet de l'HBV et des mesures à prendre pour en enrayer la propagation. Cette éducation est spécialement importante pour les professionnels de la santé, car ils sont souvent exposés continuellement à des sources d'infections possibles (malades, sang, liquides corporels, etc.).

RECOMMANDATIONS PLUS SPÉCIFIQUES

Le risque d'infection par l'HBV est maximal pour les personnes qui ont des contacts fréquents avec des malades atteints d'hépatite B, des porteurs asymptomatiques ou des spécimens biologiques contenant l'HB_SAg. Avant de considérer plus en détail quelques situations spécifiques (familiales, hospitalières et autres), il est à propos de faire ici quelques commentaires d'ordre général.

Indépendamment de la situation, il faut traiter les malades, les porteurs et les échantillons biologiques humains avec soin parce que certains d'entre eux présenteront un risque inconnu d'hépatite. Afin de protéger les patients et le personnel concernés, le sang et autres spécimens provenant de personnes HB_SAg positives devraient être identifiés comme tels par une étiquette et, idéalement, enfermés dans des sacs étanches. Les dossiers de ces malades devraient aussi porter l'étiquette spéciale. Toutes ces personnes concernées, les malades et le personnel, devraient s'appliquer à un lavage des mains et une hygiène personnelle minutieux.

Les recommandations spécifiques devraient être à la mesure de la situation particulière et refléter les aspects singuliers de chaque environnement:

A. DOMICILE:

À domicile, les époux et autres personnes ayant des contacts intimes avec les malades souffrant

d'hépatite ou avec des personnes HB_sAg positives asymptomatiques semblent être le plus en danger d'infection. Il est important que tous les contacts dans la maison sachent bien comment l'hépatite B est transmise et que le sang et possiblement d'autres liquides corporels, s'ils sont HB_sAg positifs, pourraient propager l'HBV. En plus de pratiquer une bonne hygiène personnelle il leur faut aussi manier et disposer avec précaution les objets contaminés de sang et éviter des pratiques qui pourraient augmenter les facilités d'infection comme l'usage en commun de rasoirs, brosses à dents, essuie-mains, etc.

B. HÔPITAUX:

1. *Locaux de soins:* L'hépatite B s'est propagée des malades au personnel des unités des soins intensifs, des unités d'hémodialyse et de transplantation, des départements d'hématologie-oncologie et des départements de médecine-pédiatrie et de chirurgie générale. Néanmoins, les malades HB_sAg positifs ne doivent pas nécessairement être placés en isolement; ils peuvent être soignés dans des chambres semi-privées ou des départements d'accommodation pourvu que le sang et les instruments soient maniés avec les précautions déjà décrites. Le port des gants, du masque chirurgical et des vêtements de protection de même que l'usage de matériel jetable et de méthodes sûres de stérilisation et de désinfection chimique sont fortement recommandés.

2. *Laboratoires:* Les laboratoires de biochimie, d'hématologie, d'anatomo-pathologie, de fractionnement du sang et de recherche sur l'hépatite sont connus comme des situations propices à la transmission de l'hépatite B. Dans ces locaux, il s'impose d'appliquer encore plus sévèrement les mesures d'hygiène et de sécurité déjà énumérées. On ne saurait jamais trop insister ici sur l'importance capitale de l'identification sans équivoque des spécimens biologiques provenant de personnes HB_sAg positives. Les pratiques dangereuses comme aspirer par la bouche dans des pipettes, fumer et manger dans les laboratoires devraient être interdites.

C. INSTITUTIONS POUR LES RETARDÉS MENTAUX ET AUTRES MAISONS DE SANTÉ:

On sait depuis longtemps que l'hépatite virale, sporadique et épidémique, survient dans ces institutions et présente un risque pour les patients et le personnel. Ce risque semble s'accroître avec la durée de la résidence. La fréquence des personnes HB_sAg positives y est d'autre part plus élevée que dans la population en général.

L'éducation et l'hygiène ont donc encore ici une importance primordiale.

D. SURVEILLANCE:

Au risque de se répéter, il faut de nouveau insister sur l'importance de cet aspect pour le contrôle et la prévention de l'hépatite B.

Une surveillance continuelle des patients et du personnel pour HBV est essentielle. Ceux qui sont séro-négatifs devraient être soumis périodiquement au dépistage pour l'HB_sAg, l'anti-HB_s et aussi au dosage des transaminases. La fréquence des tests dépend de la présence de l'hépatite B. En l'absence d'infection, des intervalles réguliers de 3-4 mois seraient raisonnables. Si l'antigène ou l'anticorps est décelé, il faut augmenter la fréquence des tests.

Il est aussi utile de soumettre à l'épreuve de dépistage les nouveaux patients et les nouveaux membres du personnel. Ceci fournit des renseignements de base sur leur potentiel de contagion et permet de juger de la nécessité d'instituer des mesures de protection appropriées.

À cause de la possibilité de contact avec des personnes ou des échantillons HB_sAg positifs inconnus, les personnes engagées dans les soins de la santé devraient toujours être en éveil quant aux risques d'hépatite B. Leur comportement devrait toujours refléter leur connaissance du potentiel de transmission de l'HBV.

Résumé

La recherche très active des dernières années a permis d'accumuler un certain nombre de données sur le diagnostic, l'épidémiologie et le traitement de l'hépatite virale de type B. À la lumière de ces données, il nous est maintenant possible de mieux cerner l'importance de ce problème sur le plan de la santé publique et de formuler des recommandations sur le contrôle et la prévention de cette maladie.

Summary

Recent data on the diagnosis, epidemiology, and management of hepatitis B have helped clarify its complex natural history. The present report deals largely with the significance of hepatitis B surface antigen and its public health implications. A number of important recommendations are made with the ultimate view of controlling viral hepatitis type B.

BIBLIOGRAPHIE

1. *M.M.W.R.*, **25** (17): 3-10, 1976.
2. Viral hepatitis: Report of a W.H.O. meeting. W.H.O. technical report series no. 570, Genève, 1975.
3. *M.M.W.R.*, **23** (14): 125-126, 1974.
4. Zuckerman, A.J.: Vers le contrôle de l'hépatite virale. *La Recherche*, **7** (72): 928-934, 1976.
5. Infection acquired in the pathology laboratory. *The Lancet* **II** (7998): 1285-1286, 1976.

MÉDECINE SOMATIQUE, MÉDECINE PSYCHOLOGIQUE ET GROUPE BALINT

Guy POMERLEAU [1] et Jacques LABRIE [1]

INTRODUCTION

Dans cet article, les auteurs désirent faire part d'une expérience personnelle de travail avec différents groupes Balint composés de praticiens généraux et de résidents en médecine familiale dans un hôpital général.

En janvier 1974 huit praticiens généraux attachés à la consultation externe du Centre Hospitalier de l'Université Laval (C.H.U.L.) nous demandent des cours théoriques et pratiques visant à les sensibiliser aux dimensions psychologiques de leur pratique quotidienne. En réponse nous leur proposons des rencontres bi-mensuelles basées sur l'approche précomisée par Michael Balint.

Cette réponse a donné lieu à la formation graduelle de quatre groupes, soit un groupe de praticiens, un groupe de résidents et deux groupes mixtes (praticiens et résidents). L'attitude générale, la dynamique interne et les différences fondamentales des groupes en regard de leur composition ne seront pas discutées ici, l'article ayant pour but de décrire les traits communs à tous les groupes à partir du contenu des rencontres.

CONTENU DES RENCONTRES

Nous avons centré le contenu des rencontres sur l'étude de la relation médecin-malade telle qu'elle se précisait au cours des présentations de cas par les médecins. Pour nous, l'essentiel du travail était de rendre le médecin conscient de l'utilisation de sa personne comme agent thérapeutique, en étudiant les « offres » du malade et les « réponses » du médecin. Nous avons cherché à mettre en lumière et à utiliser le plus possible les réactions et les attitudes du médecin devant chaque malade, ces réactions étant le principal moteur de la relation médecin-malade. Nos interventions ont porté autant sur les contre-attitudes du médecin que sur celles qui pouvaient être exprimées par le groupe lors de la présentation d'un cas par le médecin traitant.

Nous nous sommes interrogés sur la valeur et le rôle d'une telle approche dans l'intégration de la médecine dite psychologique et à la médecine dite somatique. À cette fin nous avons dressé une liste des malades présentés aux rencontres se basant sur la raison de consultation telle que perçue par le médecin au *cours de la première visite*. Il s'agit donc de la *première impression diagnostique* que le médecin a du malade et non de sa maladie. Nous avons ainsi défini quatre types de malade parmi lesquels le médecin choisira sa première impression diagnostique, ces types étant:

1 — *Un malade somatique:* un malade exprimant une plainte somatique qui, pour le médecin, repose sur une lésion somatique et n'a apparemment aucun lien avec des facteurs émotionnels. V.g.: néoplasie du côlon.

2 — *Un malade psychosomatique:* un malade exprimant une plainte somatique qui, pour le médecin, repose sur une lésion somatique et peut avoir, du moins théoriquement, un lien avec des facteurs émotionnels. V.g.: ulcus peptique.

3 — *Un malade fonctionnel:* un malade exprimant une plainte somatique qui, pour le médecin, ne repose sur aucune lésion somatique mais plutôt sur des difficultés psychologiques. V.g.: fatigue.

4 — *Un malade psychologique:* un malade exprimant une plainte psychologique qui, pour le médecin, est l'expression d'un trouble psychologique sans aucun rapport avec une lésion somatique. V.g.: phobie.

Cette liste permet de constituer le tableau suivant:

TABLEAU I

	Malades somatiques	*Malades psychosomatiques*	*Malades fonctionnels*	*Malades psychologiques*
Résidents en médecine familiale			13	10
Praticiens généraux	1	2	27	08
Total:	1	2	40	18

On constate d'emblée que les malades somatiques et psychosomatiques sont pratiquement exclus des présentations. Dans ce Tableau il existe une nette coupure entre les malades somatiques et psychosomatiques d'une part et les malades fonctionnels et psychologiques d'autre part. Cette coupure traduit pour nous une ligne de démarcation entre deux médecines: l'une somatique et l'autre psychologique.

[1] Professeur adjoint, département de psychiatrie, Université Laval.

Psychiatre, département de psychiatrie, Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec.

À partir de cette constatation, on peut se demander s'il n'y a pas une forme de résistance à l'intégration « des deux médecines », résistance qui se manifeste par le choix spontané des présentations de certains types de malades pour qui une approche psychologique s'impose de soi. Un tel choix ne peut qu'entretenir un clivage entre les « deux médecines » puisqu'il a pour résultat de perpétuer, à l'intérieur même du praticien, ce divorce entre les deux approches: somatique et psychosomatique. Le groupe Balint sert alors au médecin à acquérir une meilleure connaissance d'une approche relationnelle qui lui permet de répondre, en se sentant plus à l'aise, aux offres des malades dont la raison de consultation première est perçue comme étant un trouble psychologique ou fonctionnel, sans qu'il y ait débordement de cet apprentissage sur sa pratique de la médecine « somatique ». On aboutit à une coexistence pacifique de deux identités professionnelles, l'une de psychologue et l'autre de somaticien, sans que l'une féconde l'autre. Les groupes Balint auront aidé le médecin à psychologiser le malade fonctionnel qui en d'autre temps aurait pu être médicalisé; on aura substitué à la prolifération des examens une écoute plus éclairée et, à l'escalade médicamenteuse le médecin en tant qu'agent thérapeutique. *La réponse du médecin au malade fonctionnel sera de faire évoluer la demande somatique de celui-ci vers un champ psychologique. Par ailleurs, l'absence presque complète de présentation de malades psychosomatiques nous laisse croire que ceux-ci passeront dans le champ somatique.*

En ce qui concerne la « psychologisation » du malade fonctionnel nous avons eu de multiples exemples de ce type d'intervention de la part du médecin. Rapidement, devant ce type « d'offre » le médecin intervient activement pour manifester à son malade sa perception de l'origine psychologique du trouble bien avant qu'il ne se lance dans une investigation somatique: l'offre apparemment somatique du fonctionnel est suivie d'une réponse psychologique du médecin. C'est une des fonctions naturelles du groupe Balint que de faire naître ou d'encourager ce processus. D'autre part, nous avons observé comment un malade perçu comme fonctionnel au départ et chez qui le médecin mettait en évidence par la suite un trouble organique quel qu'il soit, devenait alors exclu des présentations. Ainsi s'il n'y a pas de mécanisme prévu ou d'intervention des animateurs, il y a risque de « somatisation » du malade psychosomatique donc de mise à l'écart d'une approche psychologique comme c'est le cas pour le malade somatique.

Certaines hypothèses peuvent être esquissées en guise d'explication: pour les praticiens généraux la présentation de ce type de malades (identifiés à la psychiatrie) peut être une façon de revenir à leur demande initiale soit celle d'un enseignement plus ou moins magistral de la psychiatrie.

Le médecin, pour garder une estime de soi ou pour respecter son image de dispensateur de soins, doit toujours donner une réponse au malade; avec le malade somatique, il détient une réponse depuis longtemps; en présence du malade fonctionnel et du malade psychologique, il sait qu'il y a une réponse dans un autre savoir qu'il est possible d'acquérir, le groupe Balint étant perçu comme le moyen d'y accéder. Mais devant la double demande du malade psychosomatique, il pourra en scotomiser l'aspect psychologique et ne répondre qu'à l'aspect somatique, ce qui, malgré la réponse partielle, préservera son image.

Enfin une explication a été donnée par les participants au groupe: « il faut d'abord apprendre à se sentir à l'aise avec les malades ayant des plaintes psychologiques ou fonctionnelles avant d'utiliser ce mode d'intervention avec les malades psychosomatiques ».

CONCLUSION

Le groupe Balint joue un rôle essentiel dans la formation psychologique du médecin, il lui permet d'ajouter à son identité de somaticien celle de praticien de la médecine psychologique. Il apprend à se sentir plus à l'aise dans une relation médecin-malade donnée, il devient plus conscient de la qualité de cette relation et surtout de sa capacité de l'utiliser non pas comme véhicule de soins, mais comme agent thérapeutique. Mais ce rôle du groupe Balint peut être compromis ou tout au moins limité par le clivage de la pratique médicale en deux types de pratiques ayant chacune ses malades, l'une ignorant l'autre, tout comme l'équilibre dynamique du groupe peut être perturbé par des facteurs tels que la trop grande diversité des participants, de leurs demandes et leurs attentes, ce qui fera l'objet d'un article ultérieur.

Résumé

Les auteurs relatent leur expérience d'enseignement par la méthode Balint avec différents groupes de participants. Ils décrivent un trait commun à tous les groupes, soit la persistance d'un clivage entre médecine somatique et médecine psychologique et formulent quelques hypothèses visant à expliquer ce clivage.

Summary

The authors summarize their teaching experience by the Balint method with different groups of participants. They describe a common trait to all groups, that is a splitting between somatic and psychological medicine and formulate a few hypothesis aiming to explain such a splitting.

sujets divers

L'ÉVOLUTION DE LA CHIRURGIE AU QUÉBEC : V *

LES CHIRURGIENS UNIVERSITAIRES DE QUÉBEC

LE DOCTEUR JEAN BLANCHET
(1795-1857)

Le premier doyen de l'Université Laval de Québec fut un chirurgien que l'on a dit remarquable.

Le docteur François Blanchet (1776-1830) et le docteur Jean Blanchet, son neveu (1795-1857) firent leurs études au Séminaire de Québec. François Blanchet étudia la médecine à New York qu'il termina par la présentation d'une thèse écrite en français sur « les applications de la chimie à la médecine ».

Jean Blanchet, à 17 ans, accepta le rôle de clerc-docteur auprès de son oncle François, noviciat qui dura cinq ans.

Âgé de 22 ans, il se rendit avec ses amis, les docteurs Joseph Parent et Xavier Mercier, à Londres et à Paris, où il suivit les cours de Dupuytren à l'Hôtel-Dieu et de Larrey à l'hôpital du Gros-Caillou. À Londres, il suivit les cliniques des docteurs Sir Astley Cooper, Blizard, Curry et Blundell.

Le docteur Jean Blanchet revint à Québec après avoir obtenu, en 1820, le diplôme du Royal College of Surgeons de Londres.

De retour à Québec, il recueillit la clientèle de son oncle et « il acquit fortune et gloire ».

> À Québec, il devint un chirurgien remarquable. Charitable, il employa toutes ses ressources à soulager les victimes des deux épidémies de choléra qui sévirent à cette époque [1].

Jean Blanchet fut nommé médecin de l'Hôpital de la Marine et membre du bureau des examinateurs pour l'admission *ad practicandum*.

Membre de la Société médicale fondée en 1826, il présenta des travaux sur « l'iode dans le bronchocèle » et sur « les blessures de l'épine dorsale ».

Le docteur Jean Blanchet fut le premier doyen de la Faculté de médecine de l'Université de Laval de Québec qui obtint sa charte en 1852.

LE DOCTEUR CHARLES-JACQUES FRÉMONT
(1806-1862)

Le docteur Frémont fut le second doyen de la Faculté de médecine de l'Université Laval.

Né à Québec, le docteur Frémont se rendit à Montréal pour suivre les cours personnels du docteur Stevenson dont la réputation comme professeur était partout admise au Canada. Il passa avec succès son examen *ad practicandum*. À l'ouverture de Laval, le docteur Frémont fut appelé à enseigner la chirurgie.

À la mort du docteur Jean Blanchet, il fut nommé doyen de la Faculté de médecine, rôle qu'il remplit de 1856 à 1863.

Il fit progresser tous les départements de l'École de médecine; il organisa les cliniques chirurgicales données à l'Hôtel-Dieu de Québec et on a dit qu'il avait même prévu un cours d'été à l'Hôpital de la Marine.

Il était médecin visiteur de l'Hôtel-Dieu, médecin de la prison et copropriétaire de l'Asile des aliénés de Beauport.

Il mourut en mer, à son retour de Malte d'un voyage à Londres et en Égypte, où il cherchait un climat chaud.

LE DOCTEUR JEAN-ÉTIENNE LANDRY
(1815-1884)

Le docteur Jean-Étienne Landry a été l'un des deux laïcs qui furent les auxiliaires de l'abbé Louis-Jacques Casault; l'autre laïc était M. Auguste-Eugène Aubry, spécialiste du droit romain, lors de la fondation de l'Université Laval de Québec.

Jean-Étienne Landry, né en 1815, à Carleton, était d'origine acadienne; il fit ses études secondaires au Collège de Ste-Anne-de-la-Pocatière et devint vers 1835 clerc-docteur de son oncle, le docteur Joseph Painchaud qui, à l'époque, était médecin de l'Hôpital des Émigrés, attaché à l'Hôpital Général et à l'Hôtel-Dieu de Québec et par la suite, à l'Hôpital de la Marine.

En 1833, Jean-Étienne Landry

> endossa l'uniforme militaire en qualité de "Medical Attendant of a Detachment of the 24th Regiment"...

---

* Voir les articles précédents parus en septembre, octobre, novembre et décembre 1976.

L'auteur exprime sa reconnaissance au docteur Sylvio LeBlond qui lui a fourni de précieux renseignements sur les anciens de Laval, ainsi qu'à M. C.M. Boissonnault, l'historien de la Faculté.

1. Maheux, Arthur — *Laval Méd.*, septembre 1957.

lors de la... vieille querelle entre Anglais et Américains... qui prit fin avec le Traité d'Ashburton en 1842 [7].

En février 1840, le docteur Landry prenait charge de l'Hôpital de la Rivière-du-Loup. Le 8 juillet 1840, il était admis à exercer la médecine, la chirurgie et l'obstétrique dans le Bas-Canada. À la suggestion du docteur Charles Frémont, il s'installa alors à la Pointe-Lévis, puis en 1841 il retourna à Québec où il ouvrit un cabinet de consultation au numéro 5 de la rue du Palais.

En 1845, il obtenait l'autorisation d'ouvrir en sa qualité de professeur d'anatomie une salle de dissection... En septembre 1849, il devint... profeseur à l'École de médecine de Québec. Cette école avait obtenu l'existence juridique en 1845, mais l'inauguration officielle n'eut lieu que le 15 mai 1848 [8].

L'École de médecine ferma ses portes, le 30 avril 1854, pour devenir la Faculté de médecine de l'Université Laval, fondée en 1852. En 1953, le docteur Landry accompagna la mission en Europe qui était « chargée d'acheter des livres et des instruments » pour l'université. Le 27 janvier 1854, on apprit au docteur Landry la nomination du docteur Jean Blanchet comme doyen de la Faculté de médecine de Laval.

À son retour d'Europe, le docteur Landry reprit son poste à l'Hôtel-Dieu et ses fonctions à l'Hôpital de la Marine, où il enseignait la clinique externe et la chirurgie opératoire.

Infatigable, le docteur Landry ajouta à ses occupations quotidiennes, une consultation à l'Asile de Beauport. Le 8 mai 1880, il retourna en Europe, avec son fils Philippe. Revenu à Québec, il quitta la direction de l'Asile de Beauport qu'il confia à son fils Philippe et à son gendre, le docteur Georges-Étienne Larue.

En 1881, le docteur Jean-Étienne Landry était nommé professeur honoraire de l'Université Laval. Son existence n'était pas pour autant au bout de ses soucis. Il se trouva, un peu à son corps défendant, entraîné dans la querelle des ultramontains et des libéraux, car il était membre du Cercle catholique, fief à Québec des ultramontains.

Les causes de frictions entre le Cercle catholique, l'Université Laval et Mgr Elzéar-Alexandre Taschereau, archevêque de Québec, ne manquaient pas [9].

On accusa le docteur Jean-Étienne Landry d'avoir colporté l'opinion qu'entretenait selon lui le grand vicaire Hamel sur la franc-maçonnerie... Le 30 avril 1883, l'abbé Hamel écrivit au docteur Landry pour protester contre les propos qu'on lui prêtait et lui demander une rétractation des commérages dont il était l'auteur et le point de départ [10].

Le 4 juin 1883, Mgr Taschereau infligea un blâme public au docteur Landry et le lendemain, soit le 5 juin 1883, le secrétaire de Laval faisait part au docteur Landry d'une cruelle décision.

Que vu la conduite tenue par le docteur J.-E. Landry à l'égard de M. le grand Vicaire Hamel, ancien recteur de l'Université, le titre de professeur honoraire cesse d'être attribué au dit docteur J.-E. Landry [11].

Le docteur Landry était à l'époque valétudinaire confiné à sa chambre et presque totalement sourd. Il répondit le 7 juin au secrétaire :

... Je suis l'un des premiers professeurs de Laval occupant cette charge depuis sa fondation. J'ai consacré 27 années de ma vie à y enseigner la médecine... et voilà que sans procès, d'autorité seule, on me retire un titre honorifique, dernier lien qui m'attachait à votre institution, seule preuve tangible de la reconnaissance qu'elle voulait me témoigner...

... Je prie Dieu qu'il protège Laval, qu'il lui donne des professeurs plus capables que je ne l'ai été, un Conseil qui marche toujours dans les sentiers de l'honneur et de la justice. C'est tout le mal que je vous souhaite [12].

Philippe Landry, futur sénateur canadien et défenseur des droits des Canadiens français brimés en Ontario par la loi 17, prit la relève de son père et tenta d'entamer des procédures canoniques à Rome:

Mais Rome, excédée des rapports contradictoires qui lui parvenaient presque chaque jour de la catholique province de Québec, voyant de moins en moins clair dans l'écheveau embrouillé à souhait de la question universitaire Laval-Montréal et des querelles politico-religieuses qui atteignaient alors leur maximum d'acuité, décida d'envoyer un consulteur de la Propagande, Dom Smeulters [13].

À peine un mois auparavant, Rome venait de lever l'excommunication proférée contre l'École de médecine et de chirurgie de Montréal par les évêques du Québec. Dom Smeulters n'eut pas l'occasion d'interroger le docteur Jean-Étienne Landry; ce dernier rendait son l'âme à Dieu le 17 juin 1884 [14].

LE DOCTEUR CHARLES-EUGÈNE LEMIEUX
(1824-1899)

Le docteur Charles-Eugène Lemieux fut le cinquième doyen de la Faculté de médecine de Laval.

7. Philippe Sylvain — Jean-Etienne Landry. Cahier des Dix, no 40, Québec, 1975, p. 161-196.
8. *Ibid.*
9. *Ibid.*
10. *Ibid.*
11. *Ibid.*
12. *Ibid.*, p. 190.
13. *Ibid.*
14. L'auteur de cette brève biographie rend hommage au professeur Philippe Sylvain pour son magnifique article que les Cahiers des Dix ont publié dans leur numéro 40, à Québec, en 1975; M. Philippe Sylvain, de la Société royale du Canada, a grandement facilité la tâche de mettre à jour les hauts et les bas de la belle figure du docteur Jean-Etitenne Landry.

Il s'inscrivit à l'École de médecine incorporée de Québec et passa avec succès en 1848 son examen d'admission *ad practicandum*.

Il enseigna l'anatomie et la clinique de chirurgie dès 1856. Il fut nommé agrégé en 1858.

Il fut doyen pendant quatorze ans, soit de 1885 à 1899.

Il était chirurgien à l'Hôpital de la Marine et à l'Hôtel-Dieu de Québec. L'enseignement médical réalisa sous sa direction de grands progrès.

LE DOCTEUR LAURENT CATELLIER
(1839-1910)

Le docteur Laurent Catellier naquit à Saint-Vallier de Bellechasse. Il étudia au Séminaire de Québec et à l'École de médecine de Québec où il obtint son doctorat en 1865.

Il se rendit à Paris où il suivit les cours des Trousseau, Nélaton et Gosselin.

En 1870, à son retour d'Europe, il fut nommé professeur agrégé d'anatomie et, en 1873, on lui confia la charge d'enseigner la clinique chirurgicale à l'Hôpital de la Marine. En 1881, il permuta à la chaire de pathologie externe et, en 1889, il enseignait à l'Hôtel-Dieu.

Septième doyen de la Faculté de Laval, il dirigea avec tact les destinées de l'institution de 1905 à 1910.

LE DOCTEUR MICHAEL-JOSEPH AHERN
(1844-1914)

Le docteur Michael-Joseph Ahern, chirurgien de l'Hôtel-Dieu, professeur d'anatomie pratique et de clinique chirurgicale, fut aussi un écrivain spécialisé en histoire de la médecine en Nouvelle-France.

Né à Québec, il fit ses études à Laval et il obtint son doctorat en 1868.

Il exerça d'abord sa profession à Saint-Romuald, puis à Québec où, en 1881, il fut nommé prosecteur d'anatomie pratique à Laval; en 1889, il devint professeur titulaire d'anatomie théorique et de médecine opératoire. Il inaugura à l'hôpital Sainte-Brigitte une clinique réservée aux maladies des vieillards.

Il était entré à l'Hôtel-Dieu de Québec dans le service de chirurgie qu'il dirigea à partir de 1885. Il avait

> une réputation de chirurgien sagace et probe, d'opérateur audacieux et habile... Il fut l'un des néophytes de la première heure (celle de Pasteur)... il comprit tout ce que la chirurgie pouvait tirer de l'application des données nouvellement écloses... Quand on vit ses interventions chirurgicales, si meurtrières autrefois, donner des résultats aussi heureux que constants, un revirement d'opinion se produisit [2].

Le docteur Ahern étudia la botanique et la minéralogie et il était un fervent de la culture littéraire qui, chez lui, signifiait : les lettres françaises et anglaises.

Le docteur Michael-Joseph Ahern consacra les derniers loisirs de sa dynamique carrière à écrire un document historique qu'il intitula « Notes pour servir à l'histoire de la médecine sous le régime français », volume considérable très documenté qui fut publié à Québec en 1923, avec un tirage limité à cent exemplaires, après révision et des additions par son fils, le docteur Georges Ahern.

> Son abord froid, un peu rigide cachait... mal une sensibilité émotive... il se sentait dépaysé dans les réunions où les passions bouillonnent et où s'entrechoquent les les opinions les plus divergentes; il était tout l'opposé d'un meneur d'hommes, c'était... un pacifique... Il disait souvent les paroles de Deschanel: « Bien ne fait pas de bruit, bruit ne fait pas de bien » [3].

LE DOCTEUR ARTHUR SIMARD
(1867-1931)

Le docteur Arthur Simard, fils du doyen L.J.A. Simard, ophtalmologiste, devint à son tour doyen de la Faculté de médecine de l'Université Laval.

Le docteur Arthur Simard, avant d'obtenir en 1890 son doctorat en médecine à Laval, étudia au Séminaire de Québec.

Après un séjour de trois ans à Paris, il accepta un poste de professeur à l'Université; en 1895, il fut nommé professeur d'anatomie pathologique et de clinique chirurgicale à l'Hôtel-Dieu dont il devait un jour devenir chirurgien en chef.

Il fut également président du Collège des médecins et chirurgiens du Québec, du Conseil d'hygiène provincial, de la Société médicale de Québec, du Conseil de l'Association médicale canadienne, du Conseil médical du Canada et membre correspondant de l'Académie de chirurgie de Paris.

LE DOCTEUR PIERRE-CALIXTE DAGNEAU
(1877-1940)

Le docteur Pierre-Calixte Dagneau fut un des chirurgiens de Québec qui eut le privilège d'être doyen de la Faculté de médecine de Laval.

Né à Lévis, le docteur Dagneau fit ses études au Séminaire de Québec et à l'Université Laval où il obtint son doctorat en médecine en 1901.

2. Simard, Arthur — *Union Méd. Canada*, 43: 256-261, 1914.
3. *Loco citato.*

Interne à l'Hôtel-Dieu la même année il se sentit la vocation du chirurgien. Il quitta Québec pour Paris où il suivit assidûment les cliniques des meilleurs chirurgiens.

À son retour au pays, il eut la bonne fortune d'entrer dans le service du docteur M.J. Ahern, alors chirurgien en chef de l'Hôtel-Dieu. À la mort de ce dernier, survenue en 1914, le docteur Dagneau fut désigné pour lui succéder.

Lors de l'ouverture, en 1927, de l'hôpital Saint-Sacrement, le docteur Dagneau quittta l'Hôtel-Dieu pour occuper le poste de chef du nouvel hôpital.

Il continua ses fonctions de professeur titulaire de clinique chirurgicale, tout en demeurant directeur du département d'anatomie à Laval.

Un poste supérieur lui fut offert quand devint vacant le poste de doyen de la Faculté de médecine. Le docteur Pierre-Calixte Dagneau, qui ne craignait pas les responsabilités, accepta l'invitation, demeura doyen pendant sept années.

Il avait été élu président du Collège des médecins et chirurgiens du Québec en 1927-28, vice-président de l'Association médicale du Québec et président du Congrès de l'A.M.L.F.C. de 1928.

Il mourut durant son terme d'office en 1940. On a écrit du docteur Dagneau qu'

> il fut un chirurgien de grande valeur : essentiellement conservateur en chirurgie, sa science n'avait d'égal que sa libéralité lorsqu'il s'agissait de se dévouer aux choses universitaires d'intérêt supérieur et de bien commun.

Il eut en outre l'honneur d'avoir pour assistant à la chaire d'anatomie le docteur Albert Paquet.

LE DOCTEUR ALBERT PAQUET
(1878-1963)

Né à Saint-Nicolas de Lévis, le docteur Albert Paquet a fait ses études au Séminaire de Québec et à la Faculté de médecine de Laval qu'il termina en 1902.

Désireux de poursuivre ses travaux en chirurgie, il se rendit à Paris où il passa près de trois ans. De retour à Québec, en 1905, il se spécialisa en chirurgie générale; fondateur de l'hôpital Saint-Luc et pionnier de l'hôpital de l'Enfant-Jésus dont il fut chirurgien en chef, le docteur Albert Paquet occupait aussi le poste de chirurgien consultant à l'hôpital Saint-François d'Assise.

Le docteur Albert Paquet fut également professeur d'anatomie et de chirurgie opératoire à l'Université Laval.

Il présida le Congrès de l'Association des médecins de langue française du Canada tenu à Québec en 1934.

Il tint bureau rue Sainte-Anne avec son frère, le docteur Achille, et son successeur à l'Enfant-Jésus, le docteur Paul Poliquin.

LE DOCTEUR ACHILLE PAQUET
(1882-1943)

Né à Saint-Nicolas de Lévis, le docteur Achille Paquet étudia à Québec au Séminaire et à la Faculté de médecine de l'Université Laval où il obtint, en 1906, son doctorat.

Interne à l'Hôtel-Dieu du Précieux-Sang de Québec, il décida d'orienter vers la chirurgie les recherches qu'il entreprenait à Paris.

Il revint dans la Vieille Capitale en 1908 où il poursuivit sa carrière à l'hôpital Saint-François d'Assise et à l'hôpital Saint-Luc. Il participa à l'enseignement de la chirurgie à la Faculté.

LE DOCTEUR JOSEPH-LOUIS PETITCLERC
(1883-1965)

Le docteur Joseph-Louis Petitclerc fut une figure marquante dans la profession médicale, discrète, mais riche de réalisations. Il a toujours évité la publicité tapageuse; il préférait œuvrer dans le sanctuaire de la salle d'opération, dans la sérénité du cénacle professionnel et dans la quiétude de ses divers rôles de chirurgien, de professeur et de médecin militaire.

Le docteur Petitclerc obtint son doctorat à Laval en 1912. Deux ans plus tard, il s'enrôlait dans le Corps médical canadien, vécut une période intensive d'action au front, à l'arrière dans les ambulances et les hôpitaux militaires. Il obtint le grade de lieutenant-colonel.

À son retour au pays, il se rendit à Edmonton, en Alberta, où il exerça sa profession de chirurgien pendant plus de dix ans. Après quoi, il fut appelé à l'Hôtel-Dieu de Québec pour combler le poste vacant de chef adjoint du service de chirurgie.

Durant la seconde guerre mondiale, le docteur Petitclerc fut appelé de nouveau sous les drapeaux; il remplit outre-mer le rôle qui lui fut attribué.

Six mois avant sa mort, le docteur Petitclerc fut élu à l'unanimité membre honoraire de l'Association des chirurgiens du Québec.

LE DOCTEUR CHARLES VÉZINA
(1888-1954)

Le successeur du docteur Calixte Dagneau au poste de doyen de la Faculté de médecine de Laval

fut un de ses collègues en chirurgie, le docteur Charles Vézina.

Né à Québec, ce dernier fit ses études au Séminaire et à l'Université Laval où il reçut, en 1913, son doctorat en médecine.

Il fit deux séjours postscolaires à Paris, en 1913 et en 1923; la première fois, il s'intéressa à la chirurgie orthopédique avec Étienne Sorrel; à son second voyage, il eut la bonne fortune d'être assistant étranger dans le service de Pierre Duval.

Le docteur Charles Vézina fit sa carrière de chirurgien à l'Hôtel-Dieu de Québec, d'abord comme assistant du professeur Arthur Simard, puis comme chef du service.

Nommé doyen de la Faculté en 1940, il eut l'occasion de présider à de nombreuses réformes; en résumé, la Faculté, jadis enfermée *intra muros,* est dorénavant en relation avec le Collège des médecins et chirurgiens du Québec, avec la Canadian Medical Association, le Collège Royal du Canada, l'American Medical Association. On créa les concours d'agrégation et les bourses de recherches.

Il y a peu de médecins canadiens qui ont été aussi souvent et hautement honorés.

LE DOCTEUR PAUL GARNEAU
(1896-1941)

Le docteur Paul Garneau, chirurgien de Québec et professeur d'anatomie à Laval, fut victime d'une mort prématurée. Il fut reçu médecin à Laval en 1924.

Revenu de Paris en 1932, après avoir étudié avec le professeur Rouvière, le docteur Garneau réorganisa l'enseignement de l'anatomie : 150 heures de théorie et 300 heures de travaux pratiques la seule première année du cours.

> L'Université lui avait demandé de consacrer la moitié de sa journée... à l'anatomie. Pendant les six années (de son titulariat) il s'employa à monter des pièces de musée et une salle de dissection...[4].

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu de Québec, membre de la Canadian Clinical Association of Surgeons et de la Pan American Medical Association, il s'enrôla dans le Corps médical canadien lors de la guerre de 1914 et de celle de 1939 où il gagna ses galons de médecin major. Il fut foudroyé par une crise d'angine de poitrine à l'âge de 45 ans.

LE DOCTEUR FRANÇOIS ROY
(1898-1974)

Né à Cap-Chat, le docteur François Roy fit ses études secondaires au Collège de Sainte-Anne-de-la-Pocatière et sa médecine à Québec où il reçut en 1929 son doctorat en médecine.

Après son stage d'internat à l'Hôtel-Dieu de Québec, il opta pour la chirurgie et il continua aux États-Unis et en France ses études dans la discipline de son choix.

Accueilli à son retour par le doyen Charles Vézina qui avait reconnu en lui « un homme d'action et d'étude impressionnant par la rigueur de ses argumentations et par l'expression nuancée de ses prises de position fondées sur des bases solides », il parcourut tous les échelons du service de chirurgie.

Assistant d'abord, puis chef de service, il fut également professeur agrégé, professeur titulaire et chef du département de chirurgie de Laval.

Le docteur François Roy brisa une vieille tradition quand il devint le chef unique du service de chirurgie de l'Hôtel-Dieu. Il fut membre du Collège Royal des chirurgiens du Canada et spécialiste reconnu en chirurgie générale et plastique du Collège des médecins et chirurgiens du Québec.

Il fut l'un des fondateurs de l'Association des chirurgiens de la province de Québec dont il occupa le poste de président de 1956 à 1958.

Le docteur François Roy était un personnage réservé, presque timide, à l'abord faussement froid, mais à l'esprit lucide et au verbe posé, au cœur chaleureux, toujours prêt à la collaboration qui, au surplus, avait le jugement droit.

L'Académie de chirurgie de Paris reconnut sa valeur en le nommant membre étranger.

Durant plus d'un quart de siècle, la réputation du docteur François Roy déborda les limites du Québec.

LE DOCTEUR ANDRÉ SIMARD
(1900-1950)

Fils du docteur Arthur Simard, ancien chirurgien en chef de l'hôpital du Saint-Sacrement, le docteur André Simard fit ses études à Laval qui furent couronnées, en 1927, par un doctorat.

Il fit des études à l'étranger et, de retour au pays, il trouva un poste où exercer ses talents.

Laval lui confia une large part de l'enseignement chirurgical. Il fut nommé chef de clinique en 1933 et professeur agrégé en 1936.

Il est mort subitement en 1951.

LE DOCTEUR RAYMOND D'AUTEUIL
(1903-1933)

Le docteur Raymond d'Auteuil, chirurgien de l'Hôtel-Dieu et de l'Hôpital Laval de Québec, eut

4. *Laval Médical* — Pierre Jobin, septembre 1957.

une carrière brusquement coupée par une maladie foudroyante qui l'emporta le 11 janvier 1933.

Né à La Malbaie le 31 août 1903, il fit ses études secondaires d'abord au Séminaire de Chicoutimi, puis à la Faculté des Arts de l'Université Laval.

Il s'inscrivit ensuite à la Faculté de Médecine où, après de brillantes études, il remporta, en 1927, *summa cum laude,* le doctorat en médecine et le prix de chirurgie.

Il consacra l'année qui suivit à des études post-scolaires à titre de résident à l'Hôtel-Dieu et à l'Hôpital Laval de Québec. Il se rendit ensuite à Paris où il suivit les cliniques et les cours de chirurgie osseuse pendant deux ans qu'il compléta par un séjour dans un centre réputé des États-Unis.

À la fin de ses études complémentaires, le docteur Raymond d'Auteuil entra dans le service de chirurgie de l'Hôtel-Dieu et il fut chargé de la section de chirurgie à l'Hôpital Laval de Québec.

La Faculté de Médecine de Laval, qui s'intéressait au docteur Raymond d'Auteuil dont elle espérait une fructueuse collaboration, fut lourdement touchée par la mort prématurée de celui à qui on venait de confier des tâches lourdes de responsabilité.

LE DOCTEUR WILFRID CARON
(1912-1971)

Le docteur Wilfrid Caron fut chirurgien en chef à l'hôpital Saint-Sacrement de Québec, professeur de clinique chirurgicale, président de l'Académie de chirurgie du Québec, de la Société de chirurgie de Québec, du 36e Congrès de l'A.M.L.F.C. et directeur du département de chirurgie.

L'Université Laval lui décerna en 1939 son doctorat en médecine, à la suite de quoi il se rendit aux États-Unis, pour compléter sa formation chirurgicale. Il gagna son "fellowship" du Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada et, en 1951, un certificat de compétence en chirurgie générale du Collège des médecins et chirurgiens du Québec.

Admis dans le service de chirurgie de l'hôpital Saint-Sacrement, il fit de l'enseignement clinique et consacra le meilleur de lui-même au service des malades. Lors de la démission du docteur Florian Trempe, son chef de service, le docteur Caron fut nommé en remplacement.

Le docteur Wilfrid Caron joua un grand rôle dans la planification scientifique du Centre hospitalier universitaire de Laval et il accepta d'en diriger le département de chirurgie.

> Caron était un aristocrate de la médecine adapté parfaitement au monde moderne [5].

LE DOCTEUR HECTOR BEAUDET
(1913-1974)

Né à Québec, le docteur Hector Beaudet étudia à Laval où, en 1939, il obtint son doctorat en médecine.

Après une longue période d'entraînement à Québec et à l'étranger, le docteur Hector Beaudet passa avec succès ses examens d'admission au Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada et sa certification de compétence en chirurgie générale et thoracique décernée en 1954 par le Collège des médecins et chirurgiens du Québec.

Il entra dans le service de chirurgie générale que le docteur Paul Poliquin dirigeait à l'hôpital de l'Enfant-Jésus; il fut également professeur de clinique chirurgicale à l'Université Laval.

Il prit sa retraite prématurément.

LE DOCTEUR JEAN-THOMAS MICHAUD
(1917-1959)

Le docteur Jean-Thomas Michaud, chirurgien de l'Hôtel-Dieu de Québec, est décédé le 14 février 1959. Ancien de l'Université Laval, promotion de 1944, le docteur Jean-Thomas Michaud, bachelier en philosophie, était fellow du Collège Royal du Canada et spécialiste reconnu par le Collège des médecins et chirurgiens du Québec.

Au moment de sa mort, il était trésorier du Bureau médical de l'Hôtel-Dieu et du Conseil de la Vie française en Amérique. Il était professeur d'histoire de la médecine à Laval.

Historien et écrivain, il faisait partie de la rédaction des *Cahiers de l'Hôtel-Dieu de Québec.* On retiendra de lui: le texte d'une conférence présentée à Paris en juin 1958 sur Monseigneur de Montmorency-Laval et la causerie qu'il fit à Radio-Canada, le 2 août 1958, sur « les manifestations françaises en l'honneur de Mgr de Laval et de Montcalm ».

(à suivre)

5. *Union Méd. Canada,* **101**: 522, mars 1972.

chronique d'échocardiographie

II. L'INSUFFISANCE MITRALE

Gérard TREMBLAY, F.R.C.P.(C)

L'INSUFFISANCE MITRALE ISOLÉE

L'image échocardiographique de l'insuffisance mitrale variera selon l'étiologie. Classiquement, dans l'insuffisance mitrale, le feuillet antérieur présente une excursion très rapide avec une vitesse diastolique nettement augmentée. Ceci n'est pas rencontré seulement dans l'insuffisance mitrale. En effet, la même image se retrouve lorsque la circulation est hyperkinétique et que le débit sanguin à travers la valvule mitrale est augmenté, vg. C.I.V. (Fig. 1) ou

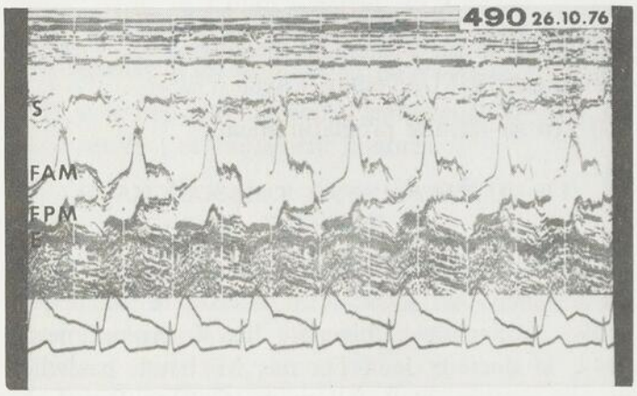


Fig. 1 — Ce tracé illustre l'excursion très rapide du feuillet antérieur avec une vitesse diastolique nettement augmentée. S = septum. E = endocarde. FAM = feuillet antérieur mitral. FPM = feuillet postérieur mitral.

chez une jeune personne ayant un tonus sympathique élevé. Le plus souvent, l'oreillette gauche ne sera pas augmentée de volume et présentera une contraction auriculaire nettement augmentée (Fig. 2). Cette contraction exagérée de la paroi postérieure de l'oreillette gauche se manifestera dans une insuffisance mitrale aiguë et aura tendance à apparaître dans une oreillette de dimension normale. Cette contraction s'estompe dès que l'oreillette se dilate.

Évaluer le degré d'insuffisance dans la maladie mitrale représente un problème des plus difficiles en échocardiographie [1]. En présence des signes cliniques d'insuffisance mitrale, nous pouvons avoir l'ima-

Laboratoire d'échocardiographie, service de cardiologie, hôpital du Sacré-Cœur, Montréal, Qué.

Toute correspondance doit être adressée au docteur Gérard Tremblay, Unité de recherches cliniques, Hôpital du Sacré-Cœur, 5400 ouest, boulevard Gouin, Montréal, Qué., Canada.

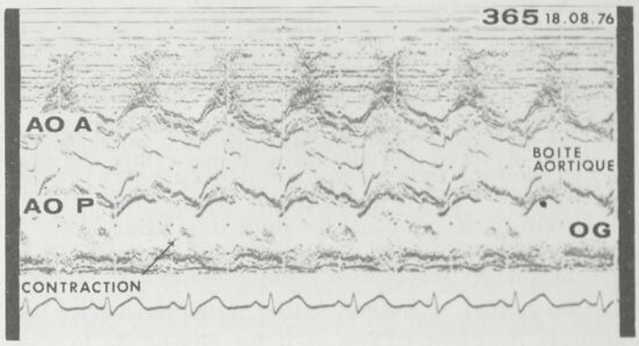


Fig. 2 — Ce tracé illustre les contractions auriculaires dans une oreillette tonique. AO A = paroi antérieure de l'aorte. AO P = paroi postérieure de l'aorte. OG = oreillette gauche.

ge échocardiographique d'une sténose mitrale pure, c'est-à-dire où l'élément sténotique domine [2]. À l'occasion, on pourra voir la descente diastolique (E-F) être très rapide au début pour se stabiliser à la fin de la diastole en plateau (Fig. 3). Ce tracé typique signera la présence d'une sténose mitrale et d'une insuffisance associée.

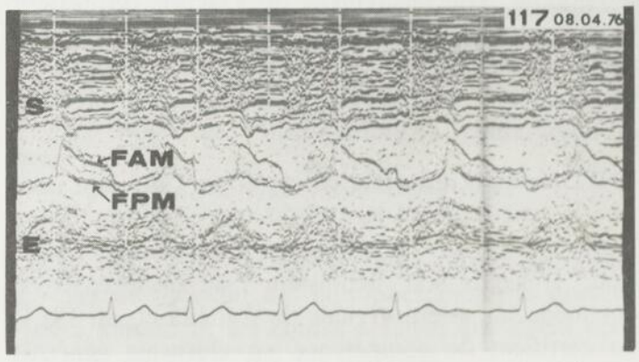


Fig. 3 — Ce tracé illustre une maladie mitrale où l'élément sténotique et l'insuffisance s'équilibrent. S = septum. E = endocarde. FAM = feuillet antérieur mitral. FPM = feuillet postérieur mitral.

RUPTURE D'UN CORDON TENDINEUX

L'image échocardiographique de la valvule mitrale en présence d'une rupture de cordon tendineux dépend du feuillet valvulaire touché [3, 4]. Si la rupture atteint le feuillet antérieur, nous pouvons trouver : 1° des mouvements grossiers très erratiques de la valvule mitrale en diastole; 2° des échos multiples en systole touchant une portion assez grande du

Medrol Topique dure plus longtemps

25 grammes pour le même prix que 15 grammes des autres préparations

Dans le traitement de dermatoses non infectées, Medrol Topique:

- soulage rapidement le prurit et l'érythème
- procure 66% plus de corticostéroïde à concentration intégrale pour le même prix que les autres préparations topiques de 15 grammes
- est très acceptable sur le plan cosmétique grâce à l'excipient Veriderm qui n'est ni graisseux ni desséchant

Medrol Topique

Présentation: Tubes de 7.5 g, 25 g et 50 g renfermant 0.25% d'acétate de méthylprednisolone incorporé dans le Veriderm, excipient simulant les lipides cutanés.

Pour les dermatoses compliquées par une infection:

Neo-Medrol Topique

Présentation: Tubes de 7.5 g, 25 g et 50 g renfermant 0.25% d'acétate de méthylprednisolone et 0.5% de sulfate de néomycine, incorporés dans le Veriderm, excipient simulant les lipides cutanés.

Mode d'emploi: Au début, appliquer une à trois fois par jour. Une fois la lésion enrayée, réduire la fréquence des applications au minimum nécessaire pour éviter une rechute.

Avertissement: Ne pas employer en présence d'infections cutanées, causées par des microorganismes, ne pouvant être traitées par une médication spécifique.

Une documentation détaillée est envoyée sur demande.

7312 MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, NEO-MEDROL, VERIDERM CF 7321. 3

Upjohn

MEMBRE ACIM

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

feuillet antérieur (Fig. 4). S'il s'agit d'une rupture du cordon attaché au feuillet postérieur, le mouvement du feuillet postérieur est nettement accentué en systole et durant la diastole. Le feuillet postérieur se

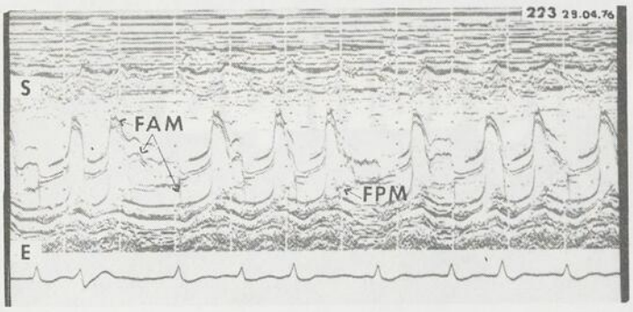


Fig. 4 — Ce tracé illustre le mouvement chaotique du feuillet antérieur mitral (FAM) rencontré dans une rupture de cordage touchant la valvule mitrale antérieure. S = septum. E = endocarde. FPM = feuillet postérieur mitral.

déplace antérieurement et peut présenter souvent un "fluttering". Le même feuillet reste en position mitoyenne jusqu'au début de la systole. Le plus souvent, si la rupture du cordon est récente, l'oreillette gauche ne sera pas dilatée et présentera une contraction exagérée de la paroi postérieure.

DYSFONCTION DU MUSCLE PAPILLAIRE

L'amplitude du mouvement du feuillet antérieur est diminuée ou à la limite inférieure de la normale, le feuillet postérieur demeurant l'image en miroir du feuillet antérieur. Les feuillets ne sont pas épaissis (Fig. 5). Le diamètre ventriculaire gauche est habituellement augmenté et peut présenter des zones d'hypokinésie touchant le plus souvent la paroi postérieure du ventricule gauche. La cavité auriculaire gauche sera augmentée dans les régurgitations chroniques et normale dans les régurgitations aiguës.

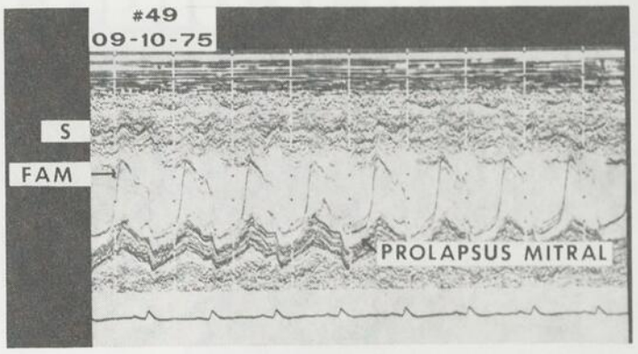


Fig. 5 — Ce tracé illustre un prolapsus mitral postérieur (confirmé à la ventriculographie) à la suite d'un traumatisme (plaie par balle) ayant touché spécifiquement le pilier postérieur du ventricule gauche. S = septum. FAM = feuillet antérieur mitral.

BIBLIOGRAPHIE

1. Winsberg, F. et Mercer, E.N.: Echocardiography in combined valve disease. *Radiology*, **105**: 405-411, 1972.
2. Winters, W.L., Hafer, J. Jr et Soloff, L.A.: Abnormal mitral valve motion as demonstrated by the ultrasound technique in apparent pure mitral insufficiency. *Am. Heart J.*, **77**: 196-205, 1969.
3. Feigenbaum, H.: Echocardiography. Philadelphie, Lea & Febiger, 1972.
4. Teichholz, L.E.: Echocardiography in valvular heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **17**: 283-302, 1975.

Correction

Errare humanum est

La Rédaction de *L'Union Médicale du Canada* s'excuse d'une erreur commise involontairement au sommaire et aux pages 1 et 63 du numéro de janvier 1977, tome 106, nº 1.

La rubrique *Mise au point* aurait dû se lire : « Les avantages de la chirurgie pédiatrique sans hospitalisation ou à court séjour, par Jacques-Charles Ducharme » au lieu de Jean-Charles Ducharme.

nécrologie

LE DOCTEUR PHILIPPE ALBERT

Le docteur Philippe Albert est décédé le 13 novembre 1976 à l'âge de 61 ans. Il avait obtenu son doctorat en médecine en 1942 à l'Université de Montréal et il exerçait sa profession à Saint-Hubert.

LE DOCTEUR BENOIT ANGERS

Le docteur Benoit Angers est décédé à Chicoutimi le 11 novembre 1976, à l'âge de 59 ans. Diplômé en 1942 de l'Université Laval, il s'installa à Chicoutimi où, dès 1946, il entra à l'hôpital de l'endroit. Il fut nommé en 1960 chef du service de cardiologie. Antérieurement, il avait obtenu en 1953 son certificat de spécialiste en médecine interne et en 1954 celui de spécialiste en cardiologie du Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec.

Au moment de son décès, le docteur Benoit Angers était chef du service de cardiologie.

LE DOCTEUR PAUL E. BOUCHER

Un de nos correspondants de la Nouvelle-Angleterre, le docteur Ulysse Forget, nous a fait part de la mort tragique du docteur Paul E. Boucher, survenue le 11 décembre 1976, à la suite d'un hold-up alors que le médecin était seul dans son cabinet de consultation, 56 rue Hamlet, à Woonsocket.

Le docteur Paul E. Boucher, né à Woonsocket en 1907, du mariage du docteur J. Gaspard et de madame Emma Boucher, avait fait ses études secondaires à Worcester, Mass., et sa médecine à l'Université de Montréal où il reçut son doctorat en 1934. Il fit son internat rotatoire dans les hôpitaux de Montréal.

Le docteur Paul E. Boucher était membre de l'American and Rhode Island Medical Association. Il pratiqua sa profession pendant 42 ans et il occupa un temps le poste de directeur du service de santé de Woonsocket.

LE DOCTEUR RENÉ COULOMBE

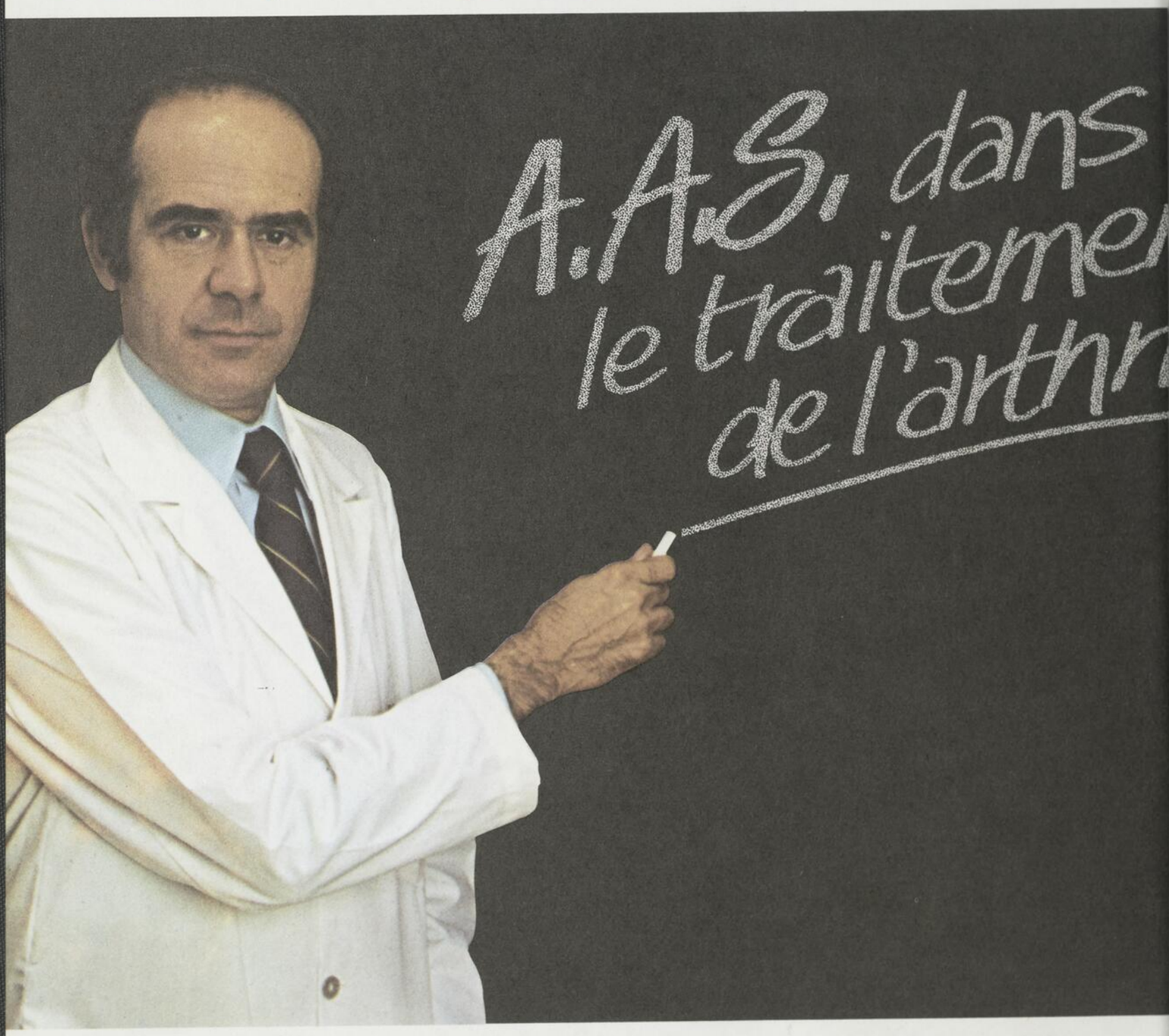
Le docteur René Coulombe est décédé en novembre 1976, à l'âge de 70 ans. Reçu médecin en 1931 à la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal, il décida après un court séjour d'internat d'exercer sa profession en milieu rural.

Il choisit un centre peu éloigné de la Métropole: Sainte-Marthe de Soulanges et il consacra toute sa vie à la médecine familiale.

Il était le frère du docteur Léo Coulombe, son confrère de promotion qui a fait carrière en anesthésie, à qui s'adresse l'expression des sincères condoléances de *L'Union Médicale du Canada.*

1940, boul. des Laurentides, Pont-Viau, Laval 514-663-7941 4000, boul. Hamel, Québec 418-872-0403

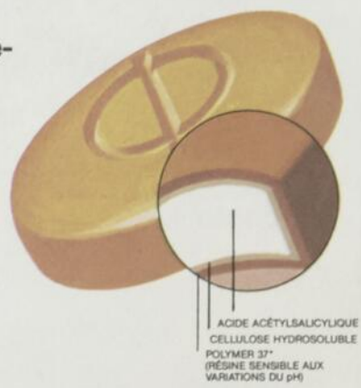
EFFICACE?
OUI, à la posologie optimale.



Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'évaluation de l'efficacité de l'acide acétylsalicylique exige un essai approprié avec une posologie qui peut produire une salicylémie anti-inflammatoire; on situe généralement celle-ci aux environs de 20 à 25 mg p.c. Une dose quotidienne moyenne de 4 g (6 comprimés ENTROPHEN*-10), permet d'obtenir une salicylémie anti-inflammatoire efficace.

ENTROPHEN*-10 renferme de l'acide acétylsalicylique à enrobage entéro-soluble au POLYMER 37* afin de réduire la fréquence de l'irritation gastrique associée à une salicylothérapie prolongée à fortes doses.

Avec ENTROPHEN*-10, il est possible d'administrer de fortes doses pour maîtriser efficacement la douleur et l'inflammation.



*Marque déposée

AGENT ANTI-INFLAMMATOIRE — ANALGÉSIQUE
Les comprimés ENTROPHEN* renferment de l'acide acétylsalicylique enrobé de POLYMER 37*, un enrobage de qualité exceptionnelle. Le POLYMER 37* empêche la libération de l'acide acétylsalicylique dans l'estomac tout en permettant au comprimé de se dissoudre dans la partie supérieure de l'intestin grêle et d'être absorbé dans le duodénum.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES:
Affections rhumatismales—L'acide acétylsalicylique est sans doute le médicament le plus efficace et le plus fiable dont on dispose dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéo-arthrite et la spondylarthrite ankylosante. ENTROPHEN* est indiqué lorsque l'intolérance gastrique à l'acide acétylsalicylique pose un problème. Étant donné que les comprimés ENTROPHEN* comportent un enrobage de POLYMER 37* ils sont plus utiles dans le traitement d'états chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde que dans celui d'états qui nécessitent un soulagement rapide de la douleur. ***Fièvre rhumatismale***—ENTROPHEN* apporte un soulagement symptomatique.

CONTRE-INDICATIONS: Allergie aux ingrédients et ulcère gastro-duodénal évolutif.

MISE EN GARDE: Il faut être prudent quand on administre ENTROPHEN* de pair avec un anticoagulant, car l'acide acétylsalicylique peut déprimer la concentration sérique de prothrombine. De fortes doses de salicylates peuvent intensifier les effets des hypoglycémiants de la catégorie des sulphonylurées. De fortes doses de salicylates peuvent produire des effets hypoglycémiants et modifier les besoins d'insuline chez les diabétiques. Bien que de fortes doses de salicylates peuvent produire des effets uricosuriques, de plus petites doses peuvent déprimer l'élimination de l'acide urique, réduisant de ce fait les effets uricosuriques du probénécide, de la sulfinpyrazone et de la phénylbutazone. **De nos jours, l'acide acétylsalicylique est l'une des causes les plus fréquentes d'intoxication accidentelle chez les bébés et les enfants en bas âge. Aussi doit-on conserver les comprimés ENTROPHEN* hors de la portée de tous les enfants.**

PRÉCAUTIONS: On doit administrer avec prudence les préparations qui renferment des salicylates aux personnes qui souffrent d'asthme, d'allergies ou qui ont des antécédents d'ulcération gastro-intestinale ainsi qu'à celles qui ont des tendances aux saignements ou qui souffrent d'hypoprothrombinémie ou d'une anémie significative. Les salicylates peuvent causer des modifications dans les tests de la fonction thyroïdienne. L'excrétion de sodium que produit la spironolactone peut décroître en présence de salicylates.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES: Réactions gastro-intestinales: nausée, vomissements, diarrhée, saignements gastro-intestinaux et ulcérations. Réactions auditives: tinnitus, vertige, surdité. Réactions hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, purpura. Réactions allergiques et dermatologiques: urticaire, œdème angioneurotique, prurit, éruptions cutanées diverses, asthme et anaphylaxie. Réactions diverses: confusion mentale, somnolence, sudation et soif.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI: ***Maladie rhumatismale***—La méthode habituelle qui permet d'obtenir une salicylémie anti-inflammatoire efficace de 20 à 25 mg p.c. consiste à déterminer la posologie en amorçant le traitement au moyen de 2,6 à 3,9 grammes par jour (4 à 6 comprimés ENTROPHEN*-10) compte tenu de la taille, de l'âge et du sexe du patient. S'il y a lieu, on ajuste graduellement la posologie en l'augmentant de 0,65 gramme par jour (1 comprimé ENTROPHEN*-10) jusqu'à ce qu'il se produise des symptômes de salicylisme, par exemple des symptômes auditifs. Alors, on réduit la posologie de 0,65 gramme par jour (1 comprimé ENTROPHEN*-10) jusqu'à disparition de ces symptômes et on maintient ce régime aussi longtemps que cela s'avère nécessaire. Chez les adultes, la dose moyenne à laquelle le tinnitus se manifeste est de 4,5 grammes par jour, mais elle peut s'échelonner entre 2,6 et 6 grammes par jour (4 à 9 comprimés ENTROPHEN*-10 par jour). Une administration intermittente est inefficace. On considère qu'un régime posologique continu de 0,65 gramme (1 comprimé ENTROPHEN*-10) quatre fois par jour constitue la dose minimale chez les adultes. L'administration d'ENTROPHEN* doit toujours se faire en quatre prises quotidiennes. Afin que le soulagement se prolonge pendant la nuit et jusqu'au petit matin, la dernière prise doit avoir lieu au coucher. Dans un tel traitement, l'idéal serait de surveiller la salicylothérapie par des évaluations périodiques de la salicylémie. Toutefois, si cette méthode ne se révèle pas pratique, on peut accepter la manifestation de symptômes auditifs sous forme de tinnitus ou de surdité comme indice que l'on a atteint la dose maximale tolérable. Chez les enfants, on administre habituellement une dose quotidienne d'acide acétylsalicylique de 50 à 100 mg par kilo de poids et on surveille les niveaux sériques jusqu'à ce qu'ils atteignent une concentration d'environ 30 mg p.c. ***Fièvre rhumatismale***—On recommande une dose quotidienne totale de 100 mg par kilo de poids, administrée en doses fractionnées afin de soulager la douleur, le gonflement et la fièvre.

DOCUMENTATION COMPLÈTE SUR DEMANDE

PRÉSENTATION: N° 470—Le comprimé ENTROPHEN*-10 renferme 650 mg (10 gr.) d'acide acétylsalicylique, USP, enrobé de POLYMER 37*. Il est laqué, ovale, de couleur orange et il porte l'inscription FROSST d'un côté et le chiffre 470 de l'autre. Flacons de 100, 500 et 1 000.
N° 438—Le comprimé ENTROPHEN*-5 renferme 325 mg (5 gr.) d'acide acétylsalicylique, USP, enrobé de POLYMER 37*. Il est laqué, rond, brun et il porte l'inscription FROSST d'un côté et le chiffre 438 de l'autre. Flacons de 100, 500 et 1 000.

ETPN-7-CA-688-JA-F

*Marque déposée

MEMBRE ACIM

Frosst

CHARLES E. FROSST ET CIE
KIRKLAND (MONTRÉAL) CANADA

pour soulager la douleur
et faire diminuer
l'inflammation dans l'arthrite

entrophen*-10

dès le début et à la posologie appropriée

comprimés d'acide acétylsalicylique, USP) à enrobage entéro-soluble au POLYMER 37*

LE DOCTEUR ANTOINE DUMOUCHEL

Le docteur Antoine Dumouchel est décédé à Lewiston, Maine, le 6 octobre 1976, à l'âge de 79 ans.

Né à Sherrington au Québec, le docteur Dumouchel a fait ses études secondaires au Collège de Saint-Hyacinthe et ses stages universitaires à Montréal où la Faculté de Médecine lui décerna en 1927 son doctorat.

Il fit sa résidence à l'Hôtel-Dieu et à l'Hôpital Notre-Dame de Montréal, puis il suivit des cours postscolaires à New York, au Polyclinic Hospital.

Il exerça d'abord sa profession à North Adams dès 1929. Par la suite, il entra au Rutland State Sanatorium à Rutland, Mass., où il pratiqua sa spécialité de pneumologue. En 1961, il fut nommé médecin senior au Rutland Heights Hospital, poste qu'il occupa jusqu'en 1968. Il fut ensuite nommé directeur de la City Public Health Clinic et médecin résident au Swope Ridge Nursing Home à Kansas City, Mo. qu'il quitta en 1972.

Le docteur Antoine Dumouchel participa largement aux organisations professionnelles, sociales et religieuses franco-américaines.

L'Union Médicale du Canada offre ses sincères condoléances à la famille du docteur Dumouchel.

(Notes fournies par le docteur Gabriel Nadeau)

LE DOCTEUR ALFRED DESLOGES

Le docteur Alfred Desloges est décédé en mai 1975, à l'âge de 74 ans.

Diplômé en médecine de l'Université de Montréal en 1923, le docteur Alfred Desloges fit un stage d'internat dès sa graduation à l'Hôtel-Dieu de Montréal où son père, le docteur A. H. Desloges, avait quitté depuis peu le poste de directeur du département de radiologie pour prendre en charge le nouveau directorat des maladies vénériennes au sein du Ministère Provincial du secrétariat du Québec.

Après des études post-universitaires en ophtalmo-oto-rhino-laryngologie à Paris, le docteur Alfred Desloges accepta de faire partie du dispensaire ophtalmique de l'Hôtel-Dieu, dirigé alors par le professeur Albert Lasalle.

Une offre alléchante lui étant offerte ainsi qu'au docteur Jules Brahy par le service du professeur J. N. Roy qui venait de permuter de l'Hôtel-Dieu à l'Hôpital Notre-Dame, le docteur Alfred Desloges devint alors membre du service d'ophtalmologie dans l'institution qui venait d'occuper ses nouveaux locaux dans l'immeuble de la rue Sherbrooke est.

Pour prévenir ou combattre les envahisseurs possibles de la peau

L'onguent

Neosporin*

(polymyxine B, néomycine, bacitracine)

℞ **NEOSPORIN**

Onguent, crème, aérosol, poudre

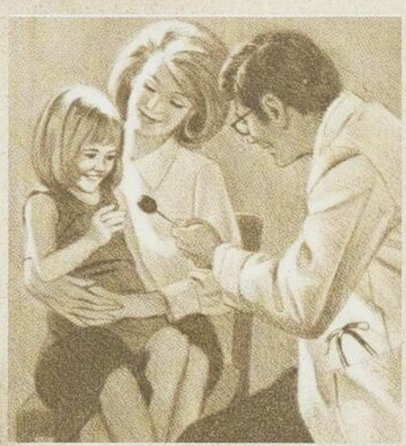
Indications: Aérosol et Poudre: Infections cutanées bactériennes superficielles.
Crème: Troubles dermatologiques infectés, surtout lorsque les lésions sont humides ou suintantes. Pour la prévention de la contamination bactérienne des brûlures, des greffes cutanées, des incisions et autres lésions propres. Dans les cas d'abrasion, de petites coupures et plaies, la crème peut empêcher l'infection et permettre une guérison normale.
Onguent: Toute lésion infectée ou pouvant être infectée par des bactéries.
Contre-indications: Hypersensibilité à l'un quelconque des composants du produit.
Précautions: Comme avec les autres préparations antibiotiques, l'usage prolongé peut donner lieu à une pullulation de germes non sensibles, y compris de champignons. Si cela se produit, les mesures appropriées doivent être appliquées.
Poudre: N'est pas destinée à l'emploi en chirurgie dans des conditions stériles. Si des signes de réaction allergique se manifestent, cesser la médication.
Aérosol: Éviter de pulvériser dans les yeux.
Surdosage, traitement: Lavage d'estomac.
Posologie: Aérosol: Agiter énergiquement avant de s'en servir et entre les pulvérisations. Faire des pulvérisations intermittentes de 1 seconde, à une distance de 8 pouces.
Crème: Appliquer une petite quantité 2 à 5 fois par jour, selon les besoins, en frictionnant doucement si les conditions le permettent.
Poudre: Appliquer sur la région affectée selon les besoins.
Onguent: Appliquer de 2 à 5 fois par jour sur la région affectée. Recouvrir d'un pansement ou laisser à découvert.
Présentation: Aérosol: Chaque gramme de poudre antibiotique renferme 323 000 unités de sulfate de polymyxine B, 26 000 unités de bacitracine zinc, 226 mg de néomycine dispersés dans un propulsif inerte qui s'évapore instantanément lors des pulvérisations, laissant sur la surface traitée une pellicule de fine poudre antibiotique. La durée approximative de la pulvérisation du contenu du récipient est de 100 secondes.
Aérosol de 90 grammes.
Crème: Chaque gramme renferme 10 000 unités de sulfate de polymyxine B, 5 g de sulfate de néomycine (équivalent à 3,5 mg de néomycine de base), 0,25 mg de gramicidine dans une crème évanescente blanche comme véhicule, et un pH d'environ 5.0.
En tubes de 15 g.
Onguent: Chaque gramme renferme 5 000 unités de sulfate de polymyxine B, 400 unités de bacitracine zinc et 5 mg de sulfate de néomycine dans un excipient de pétroléine à faible point de fusion.
En tubes de 15 et de 30 g.
Poudre: Chaque gramme renferme 5 000 unités de sulfate de polymyxine B, 400 unités de bacitracine zinc, 5 mg de sulfate de néomycine dans un véhicule de poudre soluble.
En flacons poudreurs de 10 g.
Documentation supplémentaire envoyée sur demande.

Calmic Limited
LaSalle, Qué.
Une compagnie Wellcome

*Nom déposé

C-5010

Un soulagement à la portée de vos doigts



- pour les petites coupures, les brûlures et les blessures légères lorsque l'infection empêche la cicatrisation
- action à large spectre et à effet chevauchant bactéricide contre les pathogènes sensibles de la peau, les organismes gram positifs et gram négatifs
- renferme la polymyxine B – qui s'est montrée plus efficace que la gentamicine contre Pseudomonas aeruginosa[1]
- de plus, d'une grande efficacité contre les dermatoses que vous rencontrez fréquemment dans votre pratique, telles que l'eczéma, l'ecthyma, l'impétigo

1. Adler, J. L. et Finland, M.: Appl. Microbiol. 22:870, 1971.

L'onguent Pr Neosporin*

(polymyxine B, néomycine, bacitracine)

*Nom déposé

Calmic Limited
LaSalle, Qué.
Une compagnie Wellcome

Pour les renseignements posologiques, consulter la page 370.

C-5010

Au bout d'un certain temps, le docteur Alfred Desloges quitta l'Hôpital Notre-Dame pour prendre charge du département d'ophtalmo-oto-rhino-laryngologie de l'Hôpital Saint-Jean-de-Dieu, poste qu'il occupa jusqu'à l'époque de sa retraite prise prématurément pour cause de santé.

Le docteur Alfred Desloges fut un temps collaborateur de *L'Union Médicale du Canada.*

É. D.

LE DOCTEUR GEORGES E. FOURNIER

Le docteur Georges E. Fournier, diplômé de la Faculté de Laval en 1933, est décédé le 14 octobre 1976, à l'âge de 68 ans.

Il pratiqua d'abord à Batiscan, puis à la Clinique Domrémy de Pointe-du-Lac.

LE DOCTEUR ROBERT GENEST

Le docteur Robert Genest, psychiatre, est décédé à Montréal le 17 décembre 1976, à l'âge de 60 ans.

Après ses études médicales à l'Université de Montréal terminées par un doctorat en 1943, le docteur Robert Genest fit un stage d'internat à l'Hôtel-Dieu de Montréal, alors qu'il décida de devenir neuro-psychiatre. Ses études post-scolaires lui permirent d'obtenir en 1952 un certificat de neurologie du Collège des Médecins du Québec. Il obtint son fellowship du Collège Royal des Médecins du Canada. Il était diplômé en médecine légale de l'Université de Paris.

Il exerça sa profession à l'Hôtel-Dieu, à l'Hôpital Sainte-Jeanne d'Arc et à l'Hôpital de la Visitation.

Il collabora à *L'Union Médicale du Canada* et les membres de la rédaction du Journal adressent leurs sincères condoléances à la famille du docteur Robert Genest, à son frère, le docteur Armand Genest, chirurgien esthétique de l'Hôtel-Dieu, et à ses beaux-frères, les docteurs Louis-Philippe et Robert Papillon de Montréal.

É. D.

LE DOCTEUR CHRISTINE GONTHIER (1938-1976)

Le docteur Christine Gonthier est décédé le 13 octobre 1976, à l'âge de 38 ans. Elle avait obtenu son doctorat en médecine en 1965 à l'Université de Montréal.

LE DOCTEUR CONRAD GAGNON

Le docteur Conrad Gagnon est décédé à Montréal le 3 janvier 1977, à l'âge de 64 ans.

Il avait obtenu de l'Université de Montréal son doctorat en médecine en 1941.

Il exerça sa profession pendant au-delà de trente ans dans la partie est de Montréal comme omnipraticien.

LE DOCTEUR CLAUDE GUILBAULT

Le docteur Claude Guilbault est décédé à Oka le 15 octobre 1976, à l'âge de 74 ans. Il a fait ses études et obtenu son doctorat en médecine à Laval en 1926. Dès ce moment, il s'installa à Oka où il exerça sa profession sans discontinuité.

LE DOCTEUR GEORGES A. JOUBERT

Le docteur Georges A. Joubert, ancien gouverneur du Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec, diplômé de Laval, promotion 1924, est décédé le 17 décembre 1976, à l'âge de 78 ans.

LE DOCTEUR LASALLE LABERGE

Le docteur Lasalle Laberge est décédé à l'Hôtel-Dieu de Sherbrooke le 14 novembre 1976, à l'âge de 80 ans.

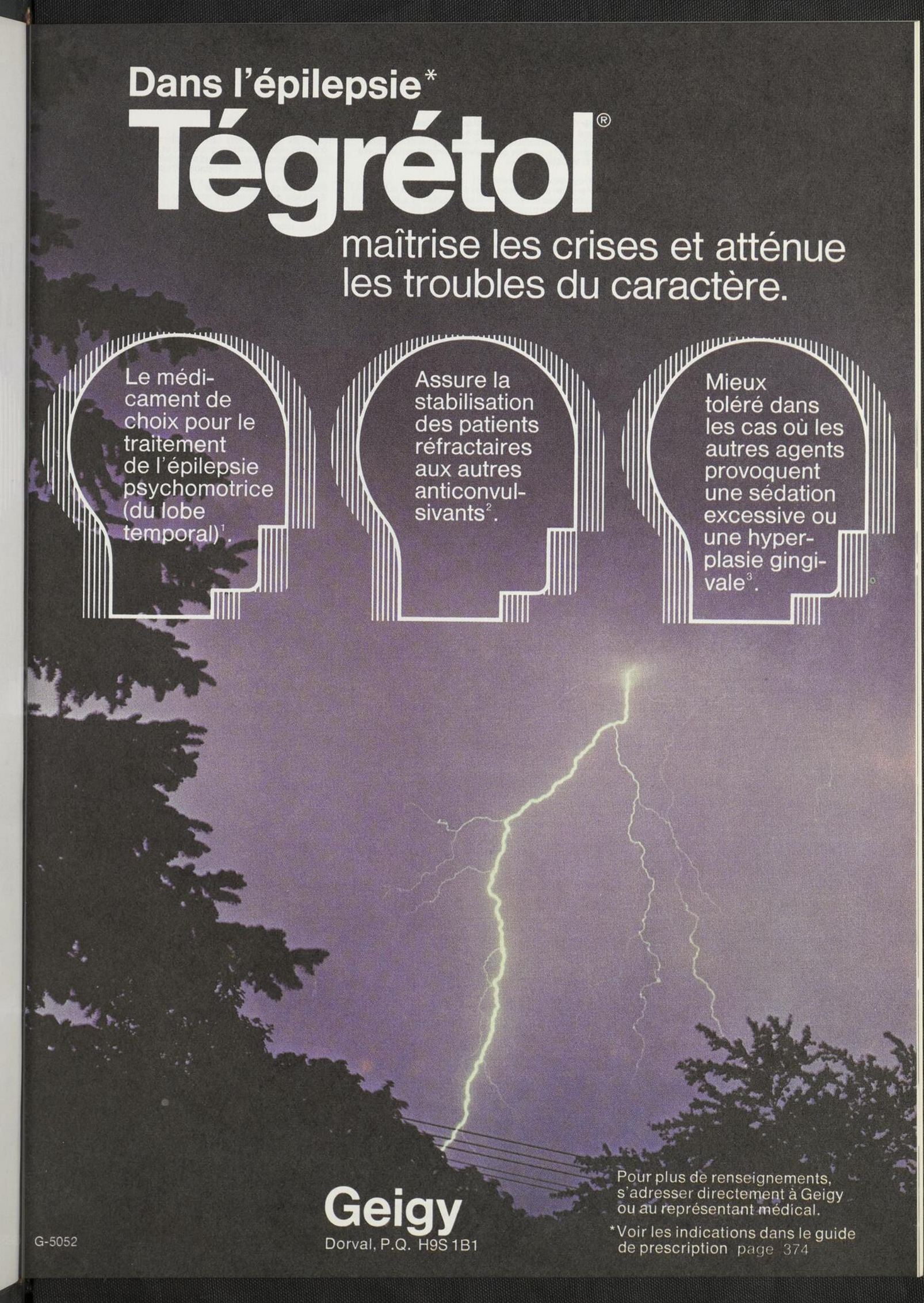
Médecin diplômé en 1924 de la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal, le docteur Laberge s'était spécialisé en médecine sociale et il avait dirigé ses recherches épidémiologiques et cliniques sur le problème alors capital de la tuberculose pulmonaire encore très répandue au Québec.

De 1939 à 1953, Lasalle Laberge a publié six articles dans *L'Union Médicale du Canada.* Sauf un, tous portaient sur la tuberculose pulmonaire. Ils s'intitulaient: L'effort antituberculeux des provinces de l'Ouest (1939), L'organisation de la lutte antituberculeuse dans la Province de Québec (1941), Les dangers de la tuberculose chez l'instituteur et chez l'élève (1941), Le dépistage de la tuberculose parmi les membres du personnel enseignant de la Province de Québec (1943), L'intervention chirurgicale et la tuberculose pulmonaire (1946).

Le docteur Lasalle Laberge a toujours eu des liens étroits avec le ministère de la Santé du Québec; il était un conférencier recherché. Malheureusement, miné tôt par la maladie, il dut ralentir ses activités.

Attaché au centre antituberculeux de l'Hôtel-Dieu de Sherbrooke, il se dévoua corps et âme à cette œuvre.

Il laisse un souvenir ému auprès de ses confrères qui ont su apprécier sa grandeur d'âme et son sens


Dans l'épilepsie*
Tégrétol®
maîtrise les crises et atténue les troubles du caractère.
Le médicament de choix pour le traitement de l'épilepsie psychomotrice (du lobe temporal)[1].
Assure la stabilisation des patients réfractaires aux autres anticonvulsivants[2].
Mieux toléré dans les cas où les autres agents provoquent une sédation excessive ou une hyperplasie gingivale[3].
Geigy
Dorval, P.Q. H9S 1B1
Pour plus de renseignements, s'adresser directement à Geigy ou au représentant médical.
*Voir les indications dans le guide de prescription page 374
G-5052

Tégrétol®

Carbamazépine

Guide de prescription
Tégrétol® 200 mg
Carbamazépine

Indications et utilisation clinique
A. Névralgie du trijumeau
Le Tégrétol est indiqué pour le soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau vraie ou primaire (tic douloureux). Il ne doit pas être administré à des fins préventives au cours des périodes de rémission. Chez quelques malades le Tégrétol a soulagé la névralgie glosso-pharyngienne. Il faut envisager de recourir aux autres thérapeutiques reconnues chez les malades qui ne répondent pas favorablement au Tégrétol ou qui y sont hypersensibles. Le Tégrétol n'est pas un analgésique et ne doit pas être utilisé pour le soulagement des céphalées ou des névralgies faciales banales.

B. Autres indications
On a démontré l'efficacité du Tégrétol

1. dans le traitement de l'épilepsie psycho-motrice (du lobe temporal),

2. chez certains patients souffrant d'épilepsie secondaire ou partielle présentant une symptomatologie élaborée ou des crises généralisées, lorsqu'administré en association avec un autre anticonvulsivant.

Le Tégrétol est essentiellement inefficace dans le traitement du petit mal, des crises myocloniques, et des crises à prédominance unilatérale; il ne prévient pas la généralisation des décharges épileptiques.

Contre-indications
Ne pas administrer le Tégrétol aux patients dont l'anamnèse révèle une maladie hépatique ou une maladie du sang grave. Ne pas administrer le Tégrétol immédiatement avant, en même temps ou immédiatement après un inhibiteur de la mono-amine-oxidase. S'il semble souhaitable de prescrire le Tégrétol à un patient déjà traité au moyen d'un inhibiteur de la mono-amine-oxidase, prévoir un intervalle sans médicament aussi long que possible; en aucun cas cet intervalle sans médicament doit-il être inférieur à 14 jours. Même après avoir observé l'intervalle recommandé, la posologie initiale du Tégrétol sera faible et augmentée très graduellement.

L'innocuité du Tégrétol au cours de la grossesse n'a pas été établie. Il ne faut donc pas administrer le Tégrétol pendant les trois premiers mois de la grossesse. Ne pas prescrire le Tégrétol à des femmes en période d'activité génitale à moins que, de l'avis du médecin traitant, les avantages thérapeutiques ne l'emportent sur les risques éventuels pour le foetus. (Voir Etudes sur la reproduction).

Etant donné que la toxicité du Tégrétol a été démontrée chez des animaux qui allaitaient, ne pas administrer le Tégrétol aux nourrices. Compte tenu des similitudes entre sa structure chimique et celles des tricycliques, le Tégrétol ne doit pas être prescrit à des malades que l'on sait sensibles à un des composés tricycliques tels que l'amitriptyline, la trimipramine, l'imipramine, à des préparations analogues ou à des métabolites de ces substances.

Avertissement
Bien que peu fréquentes, des réactions indésirables graves ont été notées au cours d'un traitement au Tégrétol. Des cas d'agranulocytose et d'anémie aplastique se sont produits aboutissant quelquefois au décès du patient. On a fait également état de leucopénie, de thrombocytopénie et d'ictère hépatocellulaire et cholestatique. Il est donc important d'administrer le Tégrétol judicieusement, d'assurer une surveillance clinique étroite et de procéder régulièrement à des analyses au cours du traitement afin de déceler le plus tôt possible les signes et symptômes d'une dyscrasie sanguine.

Précautions
Dépistage des perturbations hématologiques ou autres effets indésirables. Effectuer un examen complet de la fonction sanguine, y compris des numérations plaquettaires, ainsi qu'une évaluation des fonctions hépatique et rénale, et des analyses d'urine avant d'entreprendre le traitement. Une surveillance clinique et biochimique étroite doit être assurée au cours du traitement, en particulier, des numérations globulaires fréquentes permettront de déceler les tous premiers signes ou symptômes d'une dyscrasie sanguine. En présence du moindre signe ou symptôme ou résultat d'analyse anormal pouvant indiquer une dyscrasie ou une atteinte hépatique, interrompre le traitement au Tégrétol immédiatement jusqu'à réévaluation approfondie de la situation.

Rétention urinaire et augmentation de la pression intra-oculaire
Vu son effet anticholinergique, si l'on ne peut s'abstenir de prescrire le Tégrétol aux malades présentant une pression intra-oculaire accrue ou de la rétention urinaire, l'administrer alors avec la plus grande prudence et surveiller ces malades étroitement au cours du traitement.

Troubles du comportement
Par suite de sa relation très étroite avec les autres substances tricycliques, il est possible que le Tégrétol réveille une psychose latente, ou chez les malades âgés, qu'il provoque de l'agitation ou de la confusion, particulièrement s'il est administré en même temps que d'autres médicaments. Faire preuve de prudence également dans le traitement des alcooliques.

Troubles-cardio-vasculaires
On recommande beaucoup de prudence dans l'utilisation du Tégrétol chez des malades dont l'anamnèse révèle une maladie coronarienne, une cardiopathie organique ou une insuffisance cardiaque avec oedème.

Manoeuvre de véhicules ou de machines
Les étourdissements et la somnolence comptant parmi les effets secondaires possibles du Tégrétol, avertir les malades des risques que peut entraîner la manoeuvre de machines ou de véhicules.

Réactions indésirables
Les réactions indésirables le plus souvent observées au cours d'un traitement au Tégrétol sont les suivantes: somnolence, manque d'équilibre en position debout, vertiges, étourdissements, troubles gastro-intestinaux et nausées. Ces réactions n'apparaissent qu'à la phase initiale du traitement et il est rare que leur importance exige l'arrêt du médicament. Une posologie faible au départ peut souvent les diminuer. Toutefois, les effets secondaires plus graves, intéressant les systèmes hématologique, hépatique, cardio-vasculaire et cutané, exigent l'arrêt du traitement.

Les réactions indésirables suivantes ont été observées au cours d'un traitement au Tégrétol:
Réactions hématologiques: leucopénie transitoire, éosinophilie, leucocytose, purpura thrombocytopénique, agranulocytose, anémie macrocytaire et anémie aplastique. Dans quelques cas ces réactions ont provoqué la mort.

Réactions hépatiques
Des troubles de la fonction hépatique se sont manifestés au cours de l'administration à long terme du Tégrétol soit par des résultats anormaux d'épreuves hépatiques, soit par un ictère cholestatique ou hépatocellulaire.

Réactions dermatologiques
On a observé des réactions dermatologiques durant le traitement au Tégrétol: éruptions cutanées, éruptions érythémateuses ou prurigineuses, urticaire, photosensibilité, modifications pigmentaires, névrodermite, de rares cas du syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative, alopécie, diaphorèse, érythème polymorphe, érythème noueux et aggravation d'un lupus érythémateux disséminé.

Réactions neurologiques
Les troubles neurologiques suivants ont été signalés au cours du traitement au Tégrétol: vertige, somnolence, troubles de la coordination, confusion mentale, céphalées, fatigue, vision trouble, diplopie transitoire et troubles oculomoteurs, anomalies de l'élocution, mouvements involontaires anormaux et augmentation des crises épileptiques motrices. En outre, des névrites périphériques, des paresthésies, des dépressions avec agitation, une loquacité marquée, un nystagmus et un acouphène ont été observés bien que très rarement. Certains cas de paralysie et d'autres symptômes d'insuffisance cérébrale sont apparus durant le traitement au Tégrétol, mais on n'a pas pu établir de rapport de cause à effet entre les deux circonstances.

Réactions cardio-vasculaires
Récidive de thrombo-phlébite chez des malades avec antécédents de phlébite, insuffisance cardiaque avec oedème, aggravation d'une hypertension, hypotension syncope, collapsus, oedème, aggravation de cardiopathie coronarienne.

Certaines de ces complications ont entraîné la mort. Des complications cardio-vasculaires (y compris l'infarctus du myocarde et l'arythmie) ont été reliées à d'autres composés tricycliques. On ne sait pas à l'heure actuelle si elles sont attribuables à ces médicaments.

Réactions génito-urinaires
Pollakiurie, rétention urinaire aiguë, oligurie accompagnée d'hypertension et impuissance. Elévation du taux sanguin de l'azote uréique, albuminurie et glycosurie.

Réactions de l'appareil digestif
Nausées, vomissements, troubles gastriques et douleurs abdominales, diarrhée, anorexie, sécheresse de la bouche et de la gorge, glossite et stomatite.

Réactions oculaires
Il n'existe pas de preuve concluante que le Tégrétol produise des changements pathologiques dans la cornée, le cristallin ou la rétine. On doit se souvenir toutefois, que plusieurs phénotiazines et composés apparentés ont causé des modifications oculaires. On recommande donc des examens périodiques de la vue, y compris l'examen du fond de l'oeil avec lampe à fente et la tonométrie.

Au cours du traitement au Tégrétol, on a signalé d'autres réactions telles que fièvre et frissons, lymphadénopathie, douleurs articulaires et musculaires, crampes dans les jambes et conjonctivite.

Posologie et administration
Epilepsie psycho-motrice et autres crises secondaires ou partielles
On recommande une posologie initiale quotidienne faible, augmentée graduellement.

Dose d'attaque:
de 100 à 200 mg une ou deux fois par jour, selon la gravité du cas et les antécédents thérapeutiques. On augmente graduellement la posologie initiale jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse possible, sans dépasser 600 mg par jour, qui est habituellement la posologie optimale; de temps à autre, on a utilisé de 800 à 1000 mg par jour durant de courtes périodes. Dès que les crises disparaissent et que cette disparition se maintient, on réduit la posologie très graduellement jusqu'à la plus petite dose efficace possible.

Névralgie du trijumeau
La posologie quotidienne initiale doit être faible: on recommande 200 mg, en deux doses de 100 mg. Augmenter la posologie quotidienne totale de 200 mg par jour jusqu'à soulagement de la douleur. De 200 à 800 mg par jour suffisent généralement pour obtenir ce résultat, bien qu'une posologie quotidienne de 1200 mg soit parfois nécessaire. Dès que le malade a obtenu un soulagement soutenu de sa douleur, on doit essayer de réduire progressivement la posologie jusqu'à la plus petite dose efficace possible. Comme la névralgie du trijumeau se caractérise par des périodes de rémission spontanée, on doit tenter de réduire la posologie ou même de cesser le traitement périodiquement. Ces tentatives doivent être faites régulièrement, au moins une fois tous les trois mois mais doivent être déterminées en fonction de l'évolution clinique.

L'emploi prophylactique du Tégrétol dans la névralgie du trijumeau n'est pas recommandé.

Répartir la posologie quotidienne du Tégrétol en deux ou trois prises; prendre durant les repas si possible.

Forme posologique
Chaque comprimé rond, blanc, rainuré dans un sens et portant le sceau Geigy renferme 200 mg de carbamazépine.

Présentation
Flacons de 50 et de 500.

1. Livingston, S., et coll.: JAMA, 200: 116-120, 1967

2. Braunhofer, J.: Med. Klin. 60: 343-348, 1965

3. Livingston, S.: "Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence" (Traitement complet de l'épilepsie chez le bébé, l'enfant et l'adolescent), Springfield, Charles C. Thomas, 1972

Geigy
Dorval, P.Q. H9S 1B1

G-5052

aigu du rôle du médecin hygiéniste basé sur une idéologie spirituelle peu commune.

L'Union Médicale du Canada offre aux membres de sa famille l'expression de ses plus sincères sympathies.

É. D.

LE DOCTEUR GINETTE LACROIX

Le docteur Ginette Lacroix, diplômée de Laval en 1973 et demeurant à Québec, est décédée accidentellement le 16 décembre 1976 moins de deux mois après la mort également accidentelle de sa compagne et amie, le docteur Madeleine Trempe de Québec. *L'Union Médicale du Canada* se fait le porte-parole de ses lecteurs pour offrir à la famille les plus sincères sympathies.

LE DOCTEUR BERCHMANS LAFOREST

Le docteur Berchmans Laforest est né le 13 octobre 1919 à Rivière-du-Loup. Il fit ses études classiques au Séminaire de Rimouski et ses études médicales à l'Université de Montréal où il obtint son diplôme de médecin en mai 1948. Il poursuivit ensuite ses études de spécialiste en Obstétrique et Gynécologie, lesquelles se terminèrent par une année à l'Université de Harvard. Il est décédé le 20 août 1976 à l'âge de 57 ans.

De retour à Montréal, il pratiqua quelque temps à l'Hôpital Notre-Dame et à l'Hôpital Maisonneuve, mais finalement s'établit définitivement, en 1956, à l'Hôpital du Sacré-Cœur.

En 1957, il était nommé chef du service de Gynécologie au côté du docteur Alexandre McNeill qui était le chef du service d'Obstétrique à l'Hôpital du Sacré-Cœur. Après une bataille de longue haleine, il réussit finalement à unir les deux services sous un même toit et il devint le premier chef du département d'Obstétrique et Gynécologie en 1962, année où l'Hôpital du Sacré-Cœur connut son apogée quant au nombre de parturientes, puisqu'à ce moment 4,163 accouchements furent effectués à l'Hôpital du Sacré-Cœur. Il demeura chef du département jusqu'en 1972. Il était membre des principales associations d'obstétriciens-gynécologues du Canada et des États-Unis et il avait trouvé également le loisir d'écrire quelques articles qui furent publiés dans *L'Union Médicale du Canada,* dont un sur « le saignement utérin d'origine fonctionnelle ».

En sa mémoire, les médecins de l'Hôpital du Sacré-Cœur ont créé la Fondation Berchmans Laforest, laquelle Fondation servira, à l'avenir, à subventionner la recherche et le bon fonctionnement du département d'Obstétrique et Gynécologie.

Jacques LORRAIN

LE PROFESSEUR DONAT LAPOINTE

Les pédiatres de Québec ont été grandement éprouvés par la disparition de l'ex-directeur du département de pédiatrie de l'Université Laval. C'est, en effet, avec beaucoup de chagrin que l'on apprit le décès du professeur Donat Lapointe, pédiatre réputé, survenu le 14 octobre 1976 à l'âge de 71 ans après une longue maladie dont il avait accepté avec beaucoup de générosité l'issue fatale.

Né à Rivière-du-Loup, il n'a que six mois lorsque ses parents émigrent vers la côte de Beaupré, plus exactement à Everell où il fréquente l'école paroissiale. Son cours primaire terminé, il entre au Séminaire de Québec. Élève studieux, travailleur acharné, il obtient son baccalauréat ès arts pour entrer en 1926 à la faculté de médecine de l'Université Laval. Après cinq années d'études intensives, son diplôme en poche, il part se spécialiser en pédiatrie dans les grands centres européens (Paris, Londres) de 1931 à 1933.

De retour parmi les siens, enrichi des connaissances médicales les plus récentes, il ouvre un bureau privé et devient assistant du professeur Albert Jobin à la Crèche Saint-Vincent-de-Paul de Québec, où il devait passer la plus grande partie de sa vie professionnelle. Quatre ans plus tard *i.e.* en 1937, il devient « chef de service » dans cette institution. Consacrant la plus grande part de ses activités à l'enseignement, l'Université Laval reconnaît ses talents en le nommant « assistant universitaire » en 1938 et « agrégé » en 1940.

Grâce à sa science toujours en éveil, la Crèche réalise des progrès remarquables, toujours croissants, concernant l'alimentation, l'hygiène infantile, la prophylaxie infectieuse, progrès qui lui valent de la part de la Faculté de Médecine un autre titre, celui de professeur titulaire de clinique pédiatrique (1941). Malgré ses nombreuses occupations, il trouve le temps de publier en 1939 « L'alimentation de l'enfant sain ».

Le docteur Lapointe garde sa vie durant un amour tout spécial pour la région de son pays natal. Plusieurs fois par année, pour refaire ses forces, il nous quitte pour le Grand lac Neigette, près de Rimouski, où il adore taquiner le poisson ou abattre quelques chevreuils dans les bois avoisinants.

Mais, à son retour, la besogne est lourde et exigeante. Son goût de la perfection l'oblige à fré-

quenter les congrès. Il fait même un stage à New York en 1937 et à Boston en 1942 pour acquérir les dernières nouveautés pédiatriques.

Toutefois, une idée le hante: « la qualité du personnel ». Dès 1948, vu le manque de personnel qualifié dans le soin des enfants, il contribue avec les autorités des Sœurs du Bon Pasteur à la Fondation de l'École de Puériculture de Québec. Signalons toute la révolution que cette école amena dans la qualité des soins donnés aux enfants par un personnel plus nombreux et surtout plus qualifié, d'où baisse incroyable de la mortalité infantile qui passa de 30% en 1930 à 0.8% en 1971. À l'organisation de cette école dont il fut l'âme dirigeante, secondé par l'équipe initiale formée de Sœur Saint-Vincent-de-Paul (Eva Moisan) supérieure, de Sœur Saint Sylvestre (Cécile Landry) directrice, de Sœur Saint Florent (Florence Bouchard) infirmière-chef et du docteur Antoine Larue, pédiatre, assistant à la Crèche, le docteur Lapointe n'a su ménager ni son temps, ni son énergie.

En 1964, il délaisse la clientèle privée pour se consacrer entièrement à l'enseignement et devient professeur de carrière. Auteur de nombreuses publications scientifiques d'intérêt pédiatrique, membre de plusieurs sociétés pédiatriques canadiennes et étrangères, le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada reconnaît ses activités professionnelles en le nommant « Associé » (Fellow, F.R.C.P.(C). Il fut un des fondateurs et président de la Société de Pédiatrie de Québec, président de la Société des Hôpitaux Universitaires de Québec et de l'Association des pédiatres de la Province de Québec. Il fut membre de nombreuses corporations professionnelles, entre autres de celle du Centre Hospitalier de l'Université Laval.

À la demande des autorités universitaires il devient le premier directeur du département universitaire de pédiatrie qu'il organise et dirige de 1960 à 1971 en y sacrifiant ses rares loisirs. Il quitte ce directorat pour un autre: celui du Centre Cardinal Villeneuve où il dispense jusqu'en avril 1975 les dernières années de son professorat.

Ceux qui eurent le bonheur de travailler à ses côtés ont toujours admiré ses qualités personnelles remplies de probité et de générosité. D'aspect sévère et digne, le docteur Lapointe demeure pour tous ceux qui l'ont connu un médecin averti, un pédiatre compétent qui a su inculquer à ses assistants, aux jeunes pédiatres, aux étudiants les connaissances qu'il possédait. Toujours reconnaissante de ses services, l'Université Laval lui décerna en janvier 1974 le titre de « professeur émérite ».

Malgré des activités multiples, le docteur Lapointe n'oublia jamais sa famille, ses amis, leur réservant toujours la priorité de ses loisirs. Son travail quotidien terminé, c'est dans la chaleur de son foyer très accueillant qu'il trouve le réconfort et le repos nécessaire à la réalisation d'une carrière médicale aussi brillante.

Quelques mois avant de nous quitter, il eut la joie d'être grand-père; titre et honneur qui après tous les autres couronnent bien une vie consacrée avec amour et dévouement au bien-être des enfants et au bonheur de sa famille. Ayant été son assistant à la Crèche pendant 32 ans, permettez-moi d'ajouter une note personnelle. Le docteur Lapointe fut pour moi plus qu'un confrère, plus qu'un compagnon de travail, plus qu'un chef: je veux dire un ami de tous les jours, un ami sincère dont je garderai un souvenir impérissable.

Au nom de tous ses assistants, confrères, amis, au nom de tous ceux qui l'ont connu, nous prions madame Lapointe, sa fille Marie, son gendre Maître Jocelyn Lavoie, son petit-fils René-Pierre et tous les siens d'accepter nos condoléances les plus sincères.

Euclide DÉCHÊNE

LE LIEUTENANT-COLONEL ROMÉO RAIL

Le docteur Roméo Rail est décédé accidentellement à Montmagny le 22 décembre 1976, à l'âge de 49 ans. Il avait obtenu son doctorat en médecine en 1955 à l'Université Laval de Québec.

Il s'était immédiatement enrôlé dans le corps médical canadien où il fit toute sa carrière. Au moment de sa mort, le lieutenant-colonel Roméo Rail était commandant du centre médical de l'aéroport de Saint-Hubert. Il devait être promu incessamment à un haut poste dans la hiérarchie militaire médicale du Canada.

Il avait récemment obtenu son diplôme de l'École d'administration hospitalière de l'Université de Montréal et terminé son stage de résidence à l'Hôpital Notre-Dame de Montréal.

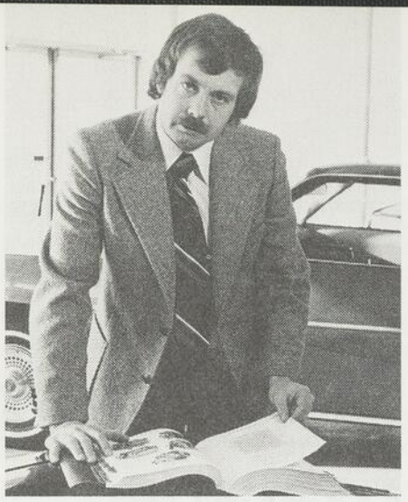
L'Union Médicale du Canada présente l'expression de ses condoléances à la famille du docteur Rail si tragiquement frappée.

É. D.

LE DOCTEUR MADELEINE TREMPE

Le docteur Madeleine Trempe, de la promotion Laval 1973, est décédée à Québec le 15 novembre 1976 à la suite d'un accident d'automobile. Elle était la sœur du docteur Suzanne Trempe-Gourdeau à qui *L'Union Médicale du Canada* offre les sincères condoléances de la rédaction.

gravement
malade
...à
son
insu



ses lipides sont très élevés

Les statistiques confirment que chez les sujets même légèrement hypercholestérolémiques (taux de cholestérol se situant entre 250 et 350 mg/ml) le risque d'accidents vasculaires est de trois à cinq fois plus élevé que chez les normocholestérolémiques pendant une période de cinq ans. Le sujet dont l'hypercholestérolémie est prononcée et persistante (taux au-dessus de 350 mg/100 ml) n'échappe presque jamais aux accidents vasculaires prématurés impliquant le cœur ou le cerveau. Quant au malade dont les taux de cholestérol se maintiennent à des taux supérieurs à 500 mg/100 ml, il est aussi gravement atteint que le porteur d'une tumeur cancéreuse.[1]

Devant ces faits, il est bon que le dosage des lipides sériques fasse systématiquement partie des examens de santé.

Lorsqu'une hyperlipidémie a été dépistée, logiquement, la première étape du traitement est la modification du régime alimentaire. Mais le régime seul ne réussit pas toujours à abaisser suffisamment le taux de lipidémie et d'ailleurs, qui ne s'écarte jamais d'un régime alimentaire restrictif! La deuxième étape est logiquement l'administration d'ATROMIDE-S® (clofibrate).
ATROMIDE-S, seul ou en traitement d'appoint du régime diététique s'est révélé efficace dans l'abaissement à la fois des taux de cholestérolémie et de triglycéridémie. D'autre part la réduction des taux s'est maintenue tant que l'administration d'ATROMIDE-S a été maintenue. Le traitement est efficace, simple et bien accepté — la posologie d'attaque et d'entretien est de 4 capsules par jour en prises fractionnées. L'effet hypolipidémiant d'ATROMIDE-S est ordinairement décelable durant le premier mois de cure et la réduction des taux des lipides est d'autant plus marquée que les concentrations initiales étaient plus élevées.

1. Friedman, Meyer, médecin,
Plasma Cholesterol Concentration,
JAMA, Vol. 198, No 6, 7 nov. 1966.

Atromide-S (clofibrate)

pour abaisser les taux de lipidémie

MEMBRE
ACIM

5601A/12/76/F

LABORATOIRES AYERST, division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

Atromide-S*
(clofibrate)

l'hypolipidémiant
sûr et efficace

Indications ATROMIDE-S est indiqué dans les cas où la diminution de la lipidémie est souhaitable, par exemple, en présence d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie. **Contre-Indications** La sécurité du clofibrate chez les femmes enceintes n'a pas été établie. On peut administrer le médicament aux femmes fécondes non enceintes à condition qu'elles observent très strictement les mesures anticonceptionnelles. Lorsqu'elles désirent une grossesse, elles doivent abandonner le traitement au clofibrate plusieurs mois avant la conception. On ne doit pas administrer ce médicament aux femmes allaitantes. On ne peut en indiquer l'usage chez les enfants, les essais pertinents n'ayant pas été pratiqués. ATROMIDE-S ne doit pas être employé en présence d'insuffisance hépatique ou rénale. **Mesures de prévoyance** L'ATROMIDE-S doit être administré avec prudence lorsque ce traitement s'ajoute à une thérapeutique anticoagulante. On réduira celle-ci du tiers et même de la moitié (selon le cas individuel) afin de maintenir le temps prothrombinique au taux souhaitable pour prévenir toute complication hémorragique. On doit procéder à de fréquentes déterminations prothrombiniques jusqu'à ce qu'il ait été établi avec certitude que les niveaux en sont stabilisés. Les mesures de prévoyance et les réactions anormales sont consignées dans la brochure scientifique sur le produit. **Posologie et mode d'emploi** Pour usage chez les adultes seulement — La dose est d'une capsule (500 mg) quatre fois par jour. **Présentation** No 3243 — La capsule renferme 500 mg de clofibrate et le conditionnement est en flacons de 100 et de 360. Bibliographie et renseignements supplémentaires sur demande.

Il n'y a pas de substitut pour la qualité — Ayerst

LABORATOIRES AYERST,
division de
Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée,
Montréal, Canada

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.

*déposée

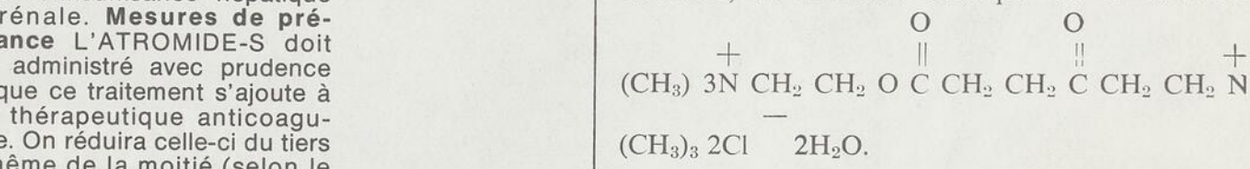
revue des périodiques

Francis F. FOLDES. — **Répartition et biotransformation de la succinylcholine.** "Distribution and Biotransformation of Succinylcholine". International Anesthesiology Clinics. Edit. G. Dal Santo. Vol. 13, nº 4, pp. 101-115 (hiver 1975). Little, Brown & Company, Boston.

Découvert en 1949, le chlorure de succinylcholine est un curare synthétique couramment utilisé en anesthésie générale. L'auteur étudie ici l'aspect biochimique de cet agent et les diverses modifications qu'il subit dans l'organisme.

DÉFINITION

La succinylcholine (SCh) * est un ester dicholine de l'acide succinique ($CO_2H\ CH_2CH_2\ CO_2H$: butanedioïque. C'est une poudre blanche cristalline soluble dans l'eau, dont le poids moléculaire est de 361.3. Formée de deux molécules d'acétylcholine liées ensemble, sa structure chimique est la suivante:



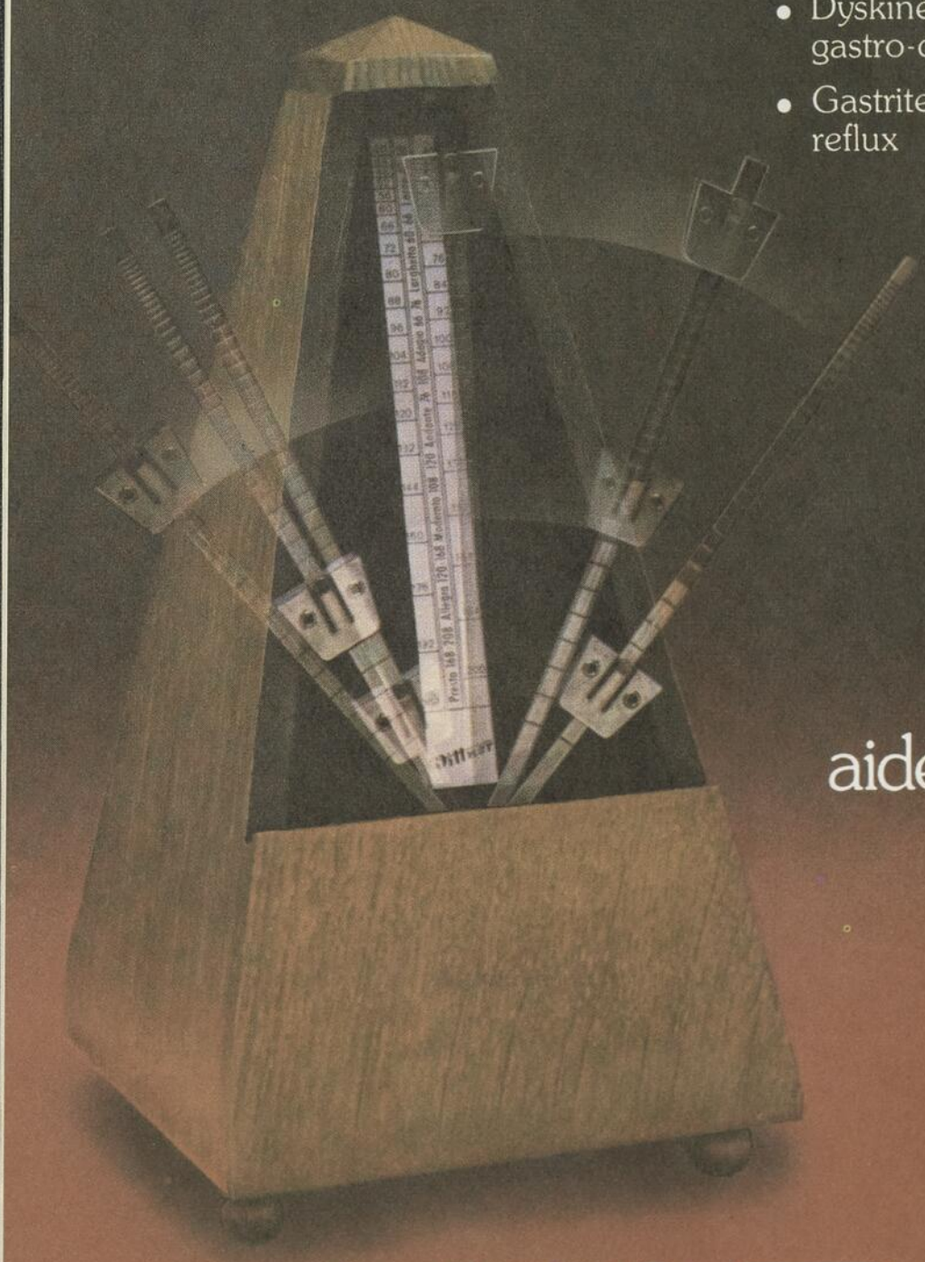
$(CH_3)_3\ 2Cl \quad 2H_2O.$

* Synonymes: suxaméthonium, anectine, diacétylcholine, sucostine, scoline, tachycuraryl, célocurine, quélicine, lysthénon.

ABSORPTION

La succinylcholine peut pénétrer dans l'organisme par de multiples voies, dont les principales sont: la peau, les muscles, les veines et le péritoine. Injecté dans le tissu musculaire, 0.4 mg/kilo de SCh, dissous dans l'eau, cause de l'apnée chez 90% des sujets soumis à cette expérience; la même quantité dissoute dans 0.9% de ClNa ne provoque le phénomène que dans une proportion de 30% chez les mêmes individus. Le début de l'apnée survient après 155 secondes avec le solvant aqueux; elle apparaît seulement après 250 secondes avec le solvant salin, ce qui indique un retard sensible. Administrée par voie endoveineuse, le pouvoir d'action de la SCh va diminuer de sept à huit fois, mais sa durée d'action est accrue d'une façon significative. Par voie intrapéritonéale, son efficacité s'abaisse davantage (—9) malgré un taux d'absorption plus rapide en cette instance. Cela s'expliquerait par le fait que la succinylcholine entre aussitôt dans la circulation portale et que le foie — où l'activité de la cholinestérase est élevée — métabolise alors une grande partie de cette drogue (Foldes).

Quand l'activité rythmique de la fonction gastro-intestinale est perturbée...



- Dyskinésie gastro-duodénale
- Gastrite avec ou sans reflux
- Dyskinésie post-prandiale
- Dyskinésie gastro-duodénale post-opératoire

associées aux symptômes suivants: nausées • vomissements • douleurs épigastriques • flatulence • brûlements d'estomac.

...MAXERAN® aide à rétablir le rythme de la fonction gastro-intestinale supérieure

MAXERAN®

La marque originale du Métoclopramide au Canada

NORDIC PHARMACEUTIQUES LTÉE
PHARMACEUTICALS LTD
Laval, Qué. Canada.

MAXERAN®
Le modificateur du comportement digestif

Indications. *Gastrite sub-aiguë, gastrite chronique. Séquelles gastriques d'opérations chirurgicales telles que vagotomie, pyloroplastie.*
Dans ces indications, là où il y a ralentissement de la vidange gastrique, le Maxeran soulage les symptômes tels que nausées, vomissements, douleurs épigastriques, distension abdominale, etc.
Intubation du petit intestin: Maxeran facilite et accélère l'intubation du petit intestin.

Effets secondaires. De la somnolence et, plus rarement, de l'insomnie, fatigue, maux de tête, étourdissements et dérangements de l'intestin, ont été rapportés. On a rapporté en de rares occasions, des cas de Parkinson et autres syndromes extrapyramidaux. On a rapporté une augmentation de la fréquence et de la gravité des crises lors de l'emploi du Maxeran chez des patients épileptiques.

Précautions. Les médicaments dont l'activité est du type "atropinique" ne devraient pas être utilisés en même temps que le Maxeran puisque ces médicaments tendent à annuler l'effet du Maxeran sur la motilité gastro-intestinale. Le Maxeran ne devrait pas être utilisé en association avec des ganglioplégiques ou des neuroleptiques puissants puisqu'une potentialisation de leurs effets pourrait survenir.
Le Maxeran ne devrait pas être utilisé chez des patients souffrant d'épilepsie et de syndromes extrapyramidaux à moins que les effets bénéfiques attendus dépassent les risques d'aggraver ces symptômes.
A cause des risques de manifestations extrapyramidales, le métoclopramide ne devrait pas être utilisé chez les enfants à moins que l'indication pour son usage ait été clairement établie.
Il ne faudrait pas dépasser la posologie recommandée pour le Maxeran puisqu'une posologie excédentaire ne produirait pas un effet correspondant sur le plan clinique.
La posologie recommandée pour les enfants ne devrait pas non plus être dépassée.

Contre-indications. Maxeran ne devrait pas être administré à des patients en association avec les inhibiteurs de la MAO, antidépresseurs tricycliques, substances sympathicomimétiques et nourriture dont le contenu en tyramine est élevé, puisque la sûreté d'une telle association n'a pas encore été établie.
Par mesure de précaution, on devrait laisser s'écouler un intervalle de deux semaines entre l'utilisation d'une de ces substances et celle du Maxeran.
La sûreté d'emploi du Maxeran dans la grossesse n'ayant pas été établie, il est alors recommandé de ne pas utiliser le produit chez les femmes enceintes à moins que le médecin croit que les effets bénéfiques attendus dépassent les risques possibles pour le foetus.

Posologie et administration.

Ralentissement de la vidange gastrique

Adultes

Comprimés. ½ à 1 comprimé (5 - 10 mg) trois ou quatre fois par jour avant les repas.

Liquide. 5 - 10 ml (5 - 10 mg) trois ou quatre fois par jour avant les repas.

Ampoules. Quand l'administration parentérale est indiquée: une ampoule (10 mg) I.M. ou I.V. (lentement), à répéter deux ou trois fois par jour si nécessaire.

Enfants (5 à 14 ans)
Liquide. 2.5 à 5 ml (2.5 — 5 mg) trois fois par jour avant les repas.

Intubation du petit intestin

Adultes. Une ampoule (10 mg) I.V. — 15 minutes avant l'intubation. D'autres voies d'administration (orale ou intramusculaire) peuvent être utilisées mais avec une plus grande période de latence.

Enfants (5 à 14 ans)
2.5 à 5 ml (2.5 - 5 mg)

Présentation.

Comprimés. Chaque comprimé blanc sécable contient 10 mg de chlorhydrate de métoclopramide.
Flacons de 50 et 500 comprimés.

Liquide. Chaque ml contient 1 mg de chlorhydrate de métoclopramide. Flacons de 110 ml et 450 ml.

Ampoules. Chaque ampoule de 2 ml contient 10 mg de chlorhydrate de métoclopramide dans une solution claire et incolore.
Conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur. Boîtes de 5 et 50 ampoules.

Monographie du produit disponible sur demande.

NORDIC
PHARMACEUTIQUES LTÉE
PHARMACEUTICALS LTD
Laval, Qué. Canada.

RÉPARTITION

Tout comme les autres composés quaternaires d'ammonium, la SCH ne traverse pas immédiatement la membrane de la cellule, se diffusant d'abord dans l'espace extracellulaire. Il est prouvé, expérimentalement chez le rat et le chien, qu'une bien faible quantité de succinylcholine franchit la barrière hémato-cérébrale (Smith, Foldes, Dal Santo) et la cloison hémato-placentaire (Moya, Kvisselgaard).

Après l'administration I.V. de Sch, un équilibre de cette drogue ne tarde pas à s'établir entre le plasma et la jonction neuromusculaire où il existe un abondant apport sanguin et une relation étroite entre les capillaires et la plaque motrice; une dose de 0.4-1mg/kilo pondéral amène un blocage neuromusculaire en moins de 45-30 secondes. Le taux plasmatique de la SCh baisse très rapidement, celle-ci étant métabolisée par la cholinestérase; ce qui n'est pas le cas pour les autres curarisants (tubcurarine). Ainsi sa concentration tend à disparaître à l'endroit de la jonction neuromusculaire, n'y maintenant pas longtemps le blocage requis.

BIOTRANSFORMATION

Le chlorure de succinylcholine, comme le bromure de suxéthonium, est en majeure partie hydrolysé par la butyrylcholinestérase (BuChE), un acide glycoprotéine, contenant 11% d'hexose. Le poids moléculaire de cette enzyme est de 300,000; son point isoélectrique se tient à un pH de 2.9-3.0. On estime qu'un milligramme de BuChE plasmatique est capable de métaboliser par heure 30 mm (30,000 μM) d'acétylcholine (Surgenor, Ellis). On sait d'autre part qu'un ml de plasma hydrolyse 200 μM de ACh par millilitre/heure. Il y a 7 mg de BuChE dans 1000 cc de plasma. Pour un volume plasmatique donné de 3500 cc, on calcule 25 mg de BuChE circulante. Un certain nombre d'anesthésiques — de type ester — telles la procaïne, la tétracaïne peuvent être métabolisés par la butyrylcholinestérase (Foldes, Davis, Shanor, vanHees).

L'hydrolyse enzymatique de la succinylcholine s'accomplit en deux phases (Whittaker, Wijesundera). La BuChE du plasma convertit d'abord la SCh en succinylmonocholine et en choline avec libération de H_20; subséquemment la SMCh se transforme en acide succinique et en choline avec également libération d'H_2O. On présume que le taux maximal plasmatique de SCh, administrée en clinique, demeure en tout temps à un niveau n'excédant pas 10^{-5}M.

La SCh est aussi métabolisée par une hydrolyse alcaline, qui se fait à un taux de 3 μM/heure par milllilitre de plasma; c'est une réaction de second

ordre, qui dépend beaucoup de la concentration du substrat (Foldes, Swerdlow, Lipschitz, vanHees).

Divers facteurs sont susceptibles d'influencer le métabolisme biochimique de la succinylcholine. L'auteur en mentionne les principaux caractères.

A — *États psysiologiques*

La vitesse à laquelle peut être hydrolysée la SCh par la BuChE plasmatique est de 24-34 pour cent plus lente chez les jeunes mâles que chez les femelles (Shanor, vanHees, Baart, Erdos, Foldes). L'activité de la BuChE est la même pour les femelles jeunes ou âgées; elle peut décroître au troisième trimestre de la grossesse (Foldes F.F., Foldes V.M., Smith, Zsigmond); chez les hommes âgés, elle s'avère beaucoup moindre que chez les jeunes. Théoriquement, on peut supposer que chez les femmes et les hommes âgés, il y a une durée d'action plus longue que chez les jeunes mâles. Ce point de vue ne semble pas toujours être d'accord avec la clinique. Il existe cependant, chez les sujets en bonne santé des deux sexes, des variables importantes en ce qui regarde l'activité plasmatique de la BuChE; c'est pourquoi le degré d'apnée causée par la SCh ne correspond pas fidèlement au dosage du curarisant administré (Foldes, vanHees, Shanor, Baart).

B — *États pathologiques*

Un des critères les plus précoces d'un trouble hépatique, subaigu ou chronique, est la baisse plasmatique de l'activité de la BuChE. La vitesse d'hydrolyse de la succinylcholine par cette diastase, dont la normale est de 6.0 ± 0.2 µM/heure par cc de plasma, peut diminuer à 2.8 ± 0.4 et même jusqu'à 1.6 ± 0.2 selon la sévérité des lésions du foie.

La durée de l'apnée, après une dose moyenne de 0.6 mg/kilo de SCh I.V., peut alors augmenter jusqu'à 348 ± 34 — 515 ± 40 secondes, alors que la normale se situe au voisinage de 180 ± 9 (Foldes, Swerdlow, Lipschitz, vanHees).

Une déficience de l'activité plasmatique de la BuChE peut également s'observer dans l'anémie grave, la sous-alimentation et la cachexie, aussi dans l'intoxication subclinique par les produits chimiques du groupe des organo-phosphates (Barnes, Davies).

C — *Anomalies génétiques*

On connaît à l'heure actuelle trois variétés de butyrylcholinestérase anormale. La plus commune est la pseudocholinestérase à faible taux — d'incidence familiale (Kalow). Selon les données les plus récentes, l'affinité de la SCh est 100 fois plus grande envers l'enzyme normale que pour cette enzyme atypique, qui hydrolyse le substrat à un taux relativement bas. Il est à noter que, à l'encontre de tous les autres substrats étudiés, le chlorure de tétracaïne (pontocaïne) est plus rapidement hydrolysé avec la diastase atypique qu'avec la diastase normale (Smith, Foldes).

La seconde variété de BuChE anormale appartient aux génotypes qui possèdent un ou deux gènes « silencieux »; le génotype doté d'un gène silencieux (allèle) accuse une activité enzymatique très basse, tandis que l'autre est absolument incapable de commander la synthèse de la BuChE (Liddell, Lehmann, Silk).

La troisième variété de BuChE anormale a pour caractère de résister à l'inhibition par les fluorures, mais où la dibucaïne nombre (DN) est normale: 80, i.e. que la dibucaïne (nupercaïne) produit une inactivation de l'enzyme égale à 80 pour cent (Harris, Whittaker).

Chez les individus présentant une BuChE anormale, la durée de l'apnée, même avec des doses conventionnelles de SCh, peut se prolonger d'une façon excessive, par exemple jusqu'à 120, 150, 180, 210. 240, 360 minutes (Foldes).

D — *Drogues*

Il est prouvé qu'un certain nombre de médicaments peuvent bloquer l'activité de la BuChE plasmatique, et augmenter le pouvoir et la durée d'action de la SCh qu'on utilise en clinique chirurgicale. L'emploi, par exemple, de gouttes d'iodure de phospholine (échothiophate) dans le traitement du glaucome peut causer une apnée indûment prolongée avec une dose moyenne de SCh (Pantuck).

La phospholine, inhibiteur extrêmement puissant, peut diminuer l'activité de la BuChE, qui souvent ne reprendra sa valeur normale que 90 jours après qu'on aura cessé l'administration de cette drogue (F.F. Foldes, V.M. Foldes, McNall). Il n'y a aucun symptôme ou signe précurseur qui cliniquement permette de déceler l'inactivation de la BuChE (Foldes).

La procaïne, la lidocaïne ou xylocaïne, utilisées comme analgésiques I.V. en chirurgie (Fraser, Kraft) ou comme traitement de la fibrillation ventriculaire (Carden, Steinhauser) peuvent également inhiber l'activité enzymatique de la BuChE. Le bromure d'hexafluorénium, dont on peut se servir pour renforcer l'action de la SCh, est aussi considéré comme anticholinestérasique de la BuChE (Foldes, Hillmer, Molloy, Monte).

Bon Appétit!

ENTOZYME® supplément d'enzymes digestifs
DONNAZYME® eupeptique, sédatif antispasmodique

A-H-ROBINS La Compagnie A. H. Robins du Canada, Ltée, Montréal, Québec

Pour de plus amples informations, consultez la documentation sur ces produits ou le COMPENDIUM.

Excrétion

Seulement une quantité minime de Sch se trouve à être éliminée, sans subir de changement, par les voies urinaires. Pour une injection I.V. de 1 mg/kilo de ce curarisant, 2.2 pour cent en sera excrété tel quel; même après une administration continue totalisant 280 mg, la proportion ne dépasse pas 2.8 (Foldes, Norton).

Aspect clinique

La biotransformation rapide et presque totale dans l'organisme de la succinylcholine incite l'anesthésiste à porter une attention spéciale à ce curarisant, peut-être plus qu'à tout autre en chirurgie. Cette considération est sûrement valable à l'égard du malade souffrant d'affection hépatique, chez qui est réduite l'activité de l'enzyme butyrylcholinestérase, ou à l'égard du patient traité avec de la phospholine, ou recevant durant la narcose de l'hexafluorénium, ou encore manipulant de son métier des produits comme le parathion et le malathion *. Il faudra s'assurer de routine que l'activité de la BuChE n'est pas atteinte génétiquement. Si tel est le cas, on évitera alors l'emploi de la succinylcholine ou, du moins, on fera au préalable le test de sensibilité du sujet avec une dose I.V. de 0.2 mg par kilogramme pondéral (Foldes, Rhodes).

René LEBEAU

* Insecticides anticholinestérasiques, groupe organophosphates.

ROWA
ROWATINEX®
LTD.

Traitement des infections
des voies urinaires

Fabriqué par:
ROWA LTD. BANTRY, CO. CORK, IRELAND
Agent Exclusif Canadien:
DOXA INC. 4085, rue Griffith, Saint-Laurent, (Québec) H4T 1A9

CODE CANADIEN D'IDENTIFICATION DES DROGUES

4e édition

maintenant disponible

Ce code fournit une liste de plus de 16,000 produits pharmaceutiques canadiens, donne les fabricants, ingrédients médicinaux, posologie, voies d'administration, conditionnement et contient des renvois aux médicaments de formule identique.

Pour obtenir un exemplaire gratuit, complétez ce formulaire et envoyez-le à :

Division Information sur les Drogues
Direction des Drogues
Santé et Bien-Être Social Canada
355 River Road
Vanier, Ontario
K1A 1B8

Nom .....

Adresse .....

Ville .....

Province .....

Code postal .....

LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

EXAMENS

Les examens du Collège royal ont lieu en septembre de chaque année. Les candidats qui espèrent se présenter aux examens devront noter les points suivants:

1. Chaque candidat éventuel doit soumettre une demande d'appréciation préliminaire de sa formation.
2. Les candidats qui poursuivent leur formation au Canada devraient soumettre une demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins un an avant la date des examens auxquels ils désirent se présenter, c.a.d. avant le 1er septembre de l'année précédente. Les candidats qui ont obtenu toute ou la majeure partie de leur formation à l'extérieur devraient soumettre leur demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins dix-huit mois avant la date des examens, c.a.d. avant le 1er mars de l'année précédente. Seuls les candidats dont la formation a été appréciée pourront se présenter aux examens.
3. Les candidats qui ont fait apprécier leur formation de la façon indiquée ci-dessus et qui désirent se présenter aux examens devront faire part au Collège de cette intention, par écrit, avant le 1er février de l'année de l'examen. Sur réception de cet avis le Collège obtiendra les rapports d'appréciation en cours de formation au sujet du candidat et les ajoutera dans son dossier. Les candidats seront avisés par la suite s'ils sont éligibles aux examens et si oui, ils recevront la formule d'inscription.
4. On peut obtenir la documentation suivante du bureau du Collège:
   a) la formule de demande d'appréciation préliminaire de la formation;
   b) le livret de renseignements généraux au sujet des examens;
   c) les feuillets décrivant les normes de formation et les examens au sujet de chaque spécialité. Les candidats devront mentionner la(les) spécialité(s) qui les intéresse(nt);
   d) la liste des programmes de formation au Canada qui sont reconnus par le Collège royal.
5. Toute demande doit être adressée comme suit:

   Le Secrétaire,
   Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
   74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario
   K1M 1P4.

AVIS DE CHANGEMENT D'ADRESSE

(À faire parvenir UN mois avant la date d'entrée en vigueur)

Nom .....
(en caractères d'imprimerie)

Ancienne adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

Nouvelle adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

À partir du .....

Prière d'expédier à : **L'UNION MÉDICALE DU CANADA**

5064, Avenue du Parc, Montréal H2V 4G2

ANTURAN® 200mg

un produit digne de considération pour le traitement de nombreux patients présentant des troubles thrombo-emboliques artériels

un régulateur de la fonction plaquettaire unique en son genre

exerce une action antithrombotique et anti-embolique véritable

bien toléré en administration continue durant de longues périodes

Guide de prescription
ANTURAN

Indications

1 Etats thrombo-emboliques liés à un comportement plaquettaire anormal, donnant lieu aux manifestations suivantes:

thrombo-embolie chez les malades porteurs de prothèses cardiaques ou vasculaires

thrombose veineuse récurrente

thrombose lors de shunt artério-veineux

2 Goutte chronique, tant à la phase intercritique ou silencieuse qu'au stade de l'arthrite goutteuse.

Posologie et administration
Dans les états thrombo-emboliques, la posologie habituelle est de 600 à 800 mg par jour, en doses fractionnées. On recommande de ne pas dépasser la dose de 1000 mg par jour (soit 20 mg/kg pour un poids de 50 kg).
Dans la goutte, la posologie habituelle est de 200 à 400 mg par jour, en doses fractionnées. On peut augmenter cette posologie moyenne jusqu'à 800 mg par jour, si nécessaire, ou la réduire à 200 mg une fois que l'uratémie a été abaissée de façon satisfaisante.
La dose minimale efficace doit être administrée indéfiniment et sans interruption, même pendant les crises qui devraient être traitées simultanément soit avec la Butazolidine, soit avec la colchicine.
Si l'on substitue Anturan à un autre agent uricosurique, on doit administrer au départ la dose entière.
Il est important de répartir le mieux possible la dose totale sur 24 heures. On recommande de prendre Anturan aux heures de repas.

Contre-indications
La sécurité d'Anturan n'a pas été établie dans la grossesse. Ulcère gastro-duodénal en évolution. Antécédents d'hypersensibilité au médicament. Affection hépatique ou rénale grave, sauf dans les cas où l'agrégation plaquettaire est en cause.

Mises en garde
Eviter la salicylothérapie conjointe, si l'on ne peut exercer une surveillance étroite en cours de traitement, et ce, pour les raisons suivantes:

i) Les salicylates sont susceptibles de provoquer une prolongation imprévisible et parfois importante du temps de saignement. En association avec Anturan, ils peuvent entraîner des épisodes hémorragiques.
Par conséquent, si lors du traitement avec Anturan, on doit donner en même temps de l'aspirine ou un congénère chimique, les malades devront être avertis de signaler immédiatement tout épisode hémorragique anormal.

ii) Les salicylates et les citrates antagonisent l'action uricosurique d'Anturan et peuvent de ce fait interférer avec l'élimination de l'acide urique.
L'administration d'Anturan nécessite de la prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal cicatrisé.

Précautions
Les patients traités avec Anturan doivent être soumis à une surveillance étroite et il est conseillé d'effectuer des numérations globulaires périodiques en cours de traitement. Egalement, administrer avec prudence aux patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la phénylbutazone et aux autres pyrazolés.
De récents rapports ont indiqué qu'Anturan potentialise les effets des sulfamides tels que la sulfadiazine et le sulfisoxazole. D'autres composés pyrazolés, comme la phénylbutazone, potentialisent les effets hypoglycémiants des sulfonylurées. On a également signalé que la phénylbutazone intensifie les effets de l'insuline chez les diabétiques. Il est par conséquent recommandé d'user de prudence lorsque l'on administre Anturan conjointement avec l'insuline, les sulfamides, les agents hypoglycémiants sulfonylurés et d'une manière générale, avec tous les agents qui déplacent d'autres substances de leurs points de fixation à la sérum-albumine ou qui sont déplacés par elles.
En raison de sa puissance comme uricosurique, Anturan peut précipiter, chez les patients atteints d'hyperuricémie, une lithiase urinaire et des coliques néphrétiques, notamment au cours des premiers stades de traitement. C'est pourquoi il convient de prescrire des liquides en quantité suffisante, de même que des alcalins, à ces patients.
Etant donné qu'Anturan modifie le comportement des plaquettes et que, par conséquent, il interfère avec l'un des éléments du système de coagulation sanguine, il convient d'user de prudence si on l'administre conjointement avec certaines antivitamines K, celles-ci inhibant aussi la coagulation par un mécanisme différent. On devra faire des vérifications régulières du temps de saignement.

Réactions indésirables
Lors du traitement avec Anturan, les malaises gastriques ont été les réactions observées le plus fréquemment. Le médicament peut aussi aggraver ou réactiver l'ulcère gastro-duodénal. On a également signalé des cas d'hémorragie gastro-intestinale.
Des éruptions cutanées ont été signalées. Ces cas sont rares, mais s'ils se produisent, ils justifient un arrêt du traitement.
L'anémie, la leucopénie, l'agranulocytose et la thrombopénie sont rarement liées à l'administration d'Anturan.

Présentations
Anturan 100 mg
Chaque comprimé blanc, sécable, portant le sceau Geigy, est dosé à 100 mg de sulfinpyrazone, qualité Geigy. Flacons de 100 et 1,000.
Anturan 200 mg
Chaque dragée blanche, portant le sceau Geigy, est dosée à 200 mg de sulfinpyrazone, qualité Geigy. Flacons de 100 et 500.

Renseignements complets sur demande.

(Voir la 2e couverture)

Geigy
Dorval, P.Q.
H9S 1B1

G-5081

Locasalen®

(pivalate de fluméthasone / acide salicylique)

corticostéroïde topique / squamolytique

Indications
Le LOCASALEN s'adresse au traitement des dermatoses inflammatoires et / ou dysplasiques subaiguës, chroniques et de chronicité ancienne, et notamment des formes hyperkératosiques. Ses indications englobent donc les états suivants: eczémas constitutionnels chroniques et névrodermites; eczémas exogènes chroniques d'étiologies diverses comme par exemple les kératodermites traumatiques ou les eczémas professionnels; eczémas microbiens et mycosiques chroniques; eczémas hyperkératosiques; hyperkératoses (ichtyose, dyshidrose chronique); pustuloses palmo-plantaires; lichen plan; lupus érythémateux chronique; psoriasis.

Contre-indications
Tuberculose de la peau, syphilis cutanée, infections cutanées d'origine virale, et mycoses cutanées aiguës. Infections fongiques généralisées. La préparation n'est pas destinée à l'usage ophtalmique. Elle est également contre-indiquée dans les cas d'hypersensibilité antérieure à ses composants.

Réactions indésirables
Le LOCASALEN s'est avéré être d'une très bonne tolérance locale. Les cas d'irritation locale où l'on a jugé utile de recommander l'interruption du traitement ne représentent qu'un faible pourcentage, soit environ 0.2% du nombre total des patients traités. Les principales réactions observées consistent en rougeurs cutanées localisées, prurit, picotements et desquamation.
Le LOCASALEN ne contient ni agent de conservation, ni correctif de l'odeur, ni émulsifiant, stabilisant ou antibiotique, substances qui sont reconnues comme étant susceptibles de sensibiliser la peau.
Une sensibilisation à l'acide salicylique peut néanmoins se produire, mais la fréquence de ces réactions dans l'ensemble de la population n'est que de 0.2% environ.
On n'a pas signalé de répercussions générales attribuables à la résorption transcutanée de l'acide salicylique ou du pivalate de fluméthasone. Il se produit une certaine résorption de l'acide salicylique avec LOCASALEN, mais les expériences ont démontré que les concentrations plasmatiques consécutives à cette résorption n'ont pas dépassé les niveaux thérapeutiques ordinaires, quelles qu'aient été les quantités de la préparation employées et même sous pansements occlusifs. Dans des conditions extrêmes, où l'on a fait des applications de LOCASALEN en grandes quantités (40 à 60 g) sur la presque totalité de la surface corporelle et sous pansements occlusifs, on a observé une baisse du taux de cortisol plasmatique et des stéroïdes urinaires au-dessous des valeurs normales; cette baisse ne fut toutefois que passagère et ne fut accompagnée d'aucun signe clinique.

Précautions d'emploi
En cas de sensibilité individuelle à la médication, on cessera les applications et on instituera le traitement approprié. La sécurité du traitement aux corticoïdes topiques n'ayant pas été établie chez la femme enceinte, on s'abstiendra de les prescrire en applications étendues ou prolongées chez les patientes de cette catégorie. Tout patient ayant déjà suivi un traitement aux corticostéroïdes devra en informer les autres médecins appelés à le traiter. En présence d'infection fongique ou bactérienne concomitante, on aura recours au traitement anti-infectieux approprié; si celui-ci ne produisait aucun effet, on devra alors cesser les applications de LOCASALEN jusqu'à élimination complète de l'infection.

Mises en garde
Ne pas employer au stade suintant aigu ou à la phase exsudative subaiguë de la dermatose.
Chez l'enfant en bas âge et chez la femme enceinte, on évitera de prescrire le LOCASALEN pour les applications étendues, le composant salicylé de la préparation pouvant déterminer par résorption des répercussions générales. De plus, comme il se produit également une résorption des corticostéroïdes lorsqu'ils sont employés comme topiques, on devra exercer une surveillance continue de la fonction surrénalienne dans les cas nécessitant des applications étendues ou un traitement prolongé au LOCASALEN. Éviter tout contact de la préparation avec les yeux, la bouche et les muqueuses.

Posologie et mode d'emploi
D'une manière générale, le LOCASALEN s'emploie à raison d'une ou de deux applications par jour si l'on n'utilise pas de pansement; sous pansement occlusif, une seule application suffit. Il n'est pas nécessaire, habituellement, de recouvrir les surfaces traitées. Suivant la nature et la gravité de la dermatose, on appliquera une couche plus ou moins épaisse de pommade LOCASALEN, puisque de cette manière il est possible de régulariser la rétention d'humidité au niveau de la région traitée. Dans les cas où une exsudation légère est à prévoir, on n'appliquera qu'une couche très mince de la préparation, ce qui permettra la filtration de l'humidité en quantité suffisante. Le LOCASALEN est également doué d'une action occlusive lorsqu'il est appliqué en couche épaisse. Il pénètre bien dans la peau et lorsqu'on le fait pénétrer en frottant, il laisse à la surface un film huileux transparent qui s'enlève à l'eau et au savon ou avec un détergent de la peau. Après l'application, on peut essuyer les résidus de pommade avec du papier cellulosique, ce qui laisse une marque luisante à peine perceptible.

Présentation
Onguent à 0.02% de pivalate de fluméthasone et à 3.0% d'acide salicylique en tubes de 15 g et 50 g.

Référence bibliographique:

1. Jenny, D., Schuppli, R.: Progress in the Treatment of Eczema, Praxis 59: 589, 1970.

C I B A
DORVAL, QUÉBEC
H9B 1B1

C-6035

(Voir à la page 284)

nouvelles pharmaceutiques

ROCHE INTRODUIT UN NOUVEL ANTICONVULSIVANT ORAL

Hoffmann-La Roche Limitée vient d'introduire Rivotril® (clonazépam), un nouvel anticonvulsivant oral. Tout comme le Librium®, le Valium® et le Dalmane® Roche, le RIVOTRIL est une benzodiazépine possédant le même degré d'innocuité que ces médicaments.

Employé seul comme adjuvant, le RIVOTRIL diminue l'incidence et la gravité des crises akinétiques, myocloniques et Petit Mal variant (syndrome de Lennox-Gastaut). Il peut également être valable comme médication principale contre les crises Petit Mal (absences) réfractaires aux succinimides.

Le RIVOTRIL est généralement bien toléré. Les effets secondaires les plus souvent relevés sont la somnolence et l'ataxie. Ils sont habituellement reliés à la dose et peuvent souvent être contrôlés en ajustant la posologie.

Le RIVOTRIL est présenté sous forme de comprimés rainurés à 0.5 et 2 mg. La posologie doit être déterminée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient. La dose d'attaque ne doit pas dépasser 0.05 mg/kg/jour chez l'enfant et 1.5 mg/jour chez l'adulte.

TABLE DES ANNONCEURS

Ayerst, Laboratoires (Amoxil) 275-6-7

Ayerst, Laboratoires (Atromide-S) 377-8-9

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée (Canesten) 268-9

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée (Catapres) ..... 388 et 3e page de la couv.

Burroughs Wellcome Ltd. (Sudafed) 279

Calmic Limited (Neosporin) 370-1

Ciba, Produits Pharmaceutiques (Locasalen) .. 284 et 386

Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada (Avis concernant les examens) 385

Desbergers Ltée (Ascofer) ..... 4e page de la couv.

Doxa Inc. (Rowatinex) 384

Frosst, Chas. E. & Cie (Entrophen-10) 368-9

Geigy, Produits Pharmaceutiques (Anturan) ..... 2e page de la couv. et p. 386

Geigy, Produits Pharmaceutiques (Tégrétol) 373-4

Herdt & Charton Inc. (Algésal) 283

Merck, Sharp & Dohme Canada Limitée (Sinemet) 280-1

Nordic Pharmaceutiques Ltée (Maxeran) 380-1

Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée (Robaxisal) 273

Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée (Entozyme/Donnazyme) 383

Raymond Leblanc Inc. (Maisons motorisées) 367

Santé et Bien-être social Canada (Code d'identification des drogues) 384

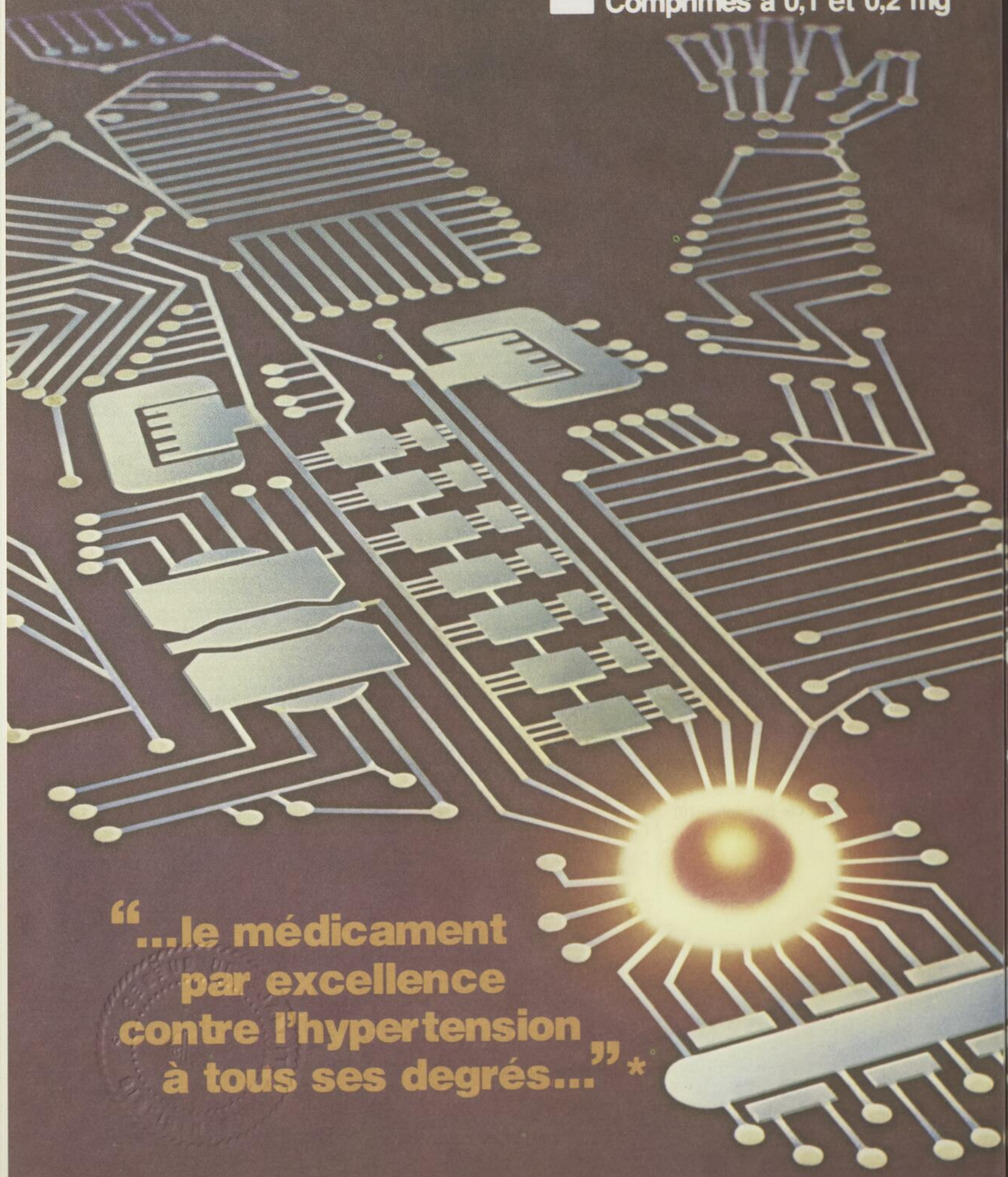
Upjohn, Compagnie du Canada (Medrol) 365

PRINTED IN CANADA IMPRIMÉ AU CANADA

LIBRAIRIE BEAUCHEMIN LIMITÉE

Catapres®

Comprimés à 0,1 et 0,2 mg



"...le médicament
par excellence
contre l'hypertension
à tous ses degrés..."*

diminue la tension artérielle et non la qualité de la vie

"D'après les résultats de cette étude prolongée effectuée sur 153 sujets..."

Catapres®

"...ne provoque pas d'hypotension orthostatique..."

"...n'altère pas la fonction sexuelle..."

"...n'entrave pas les réflexes cardio-vasculaires induits par l'effort..."

"...aucune toxicité n'a été signalée..."*

et maintenant

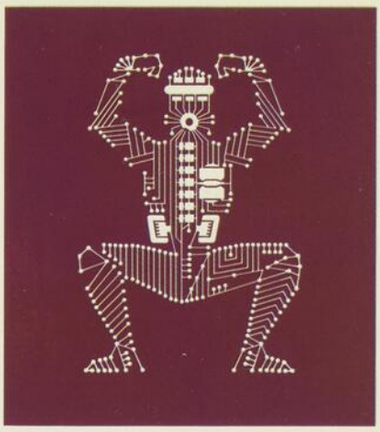
Combipres®

Catapres® et la chlortalidone travaillant ensemble pour abaisser la tension artérielle

*Med. J. Aust., 1, 786, 1973

Catapres®

chlorhydrate
de clonidine



GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Composition
chlorhydrate de 2- (2,6-dichloro-phénylamino)-2-imidazoline

Indications
Catapres s'est révélé efficace dans le traitement de l'hypertension à tous les stades.

Contre-indications
On ne connaît aucune contre-indication absolue à Catapres.

Mise en garde
En cas de cessation d'un traitement par Catapres, pour quelque raison que ce soit, on devra procéder graduellement sur plusieurs jours. On rapporte de rares cas de crises hypertensives réactionnelles à la suite d'un arrêt brusque du traitement à fortes doses. La reprise de la thérapeutique à la dose antérieure met fin à ces poussées hypertensives; cependant, si une maîtrise plus rapide s'impose, une perfusion i.v. d'agents alpha-inhibiteurs, tels que la phentolamine (5 à 10 mg, à 5 minutes d'intervalle, jusqu'à un maximum de 30 mg), permettra de diminuer la pression sanguine.

Précautions à prendre
Les malades présentant des antécédents dépressifs et soumis à un traitement par Catapres doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, car l'on a signalé quelques récidives chez des sujets prédisposés.

Comme le brusque retrait de Catapres entraîne, en de rares cas, un surcroît des catécholamines du sang circulant, la prudence s'impose quant à l'administration concomitante de médicaments affectant le métabolisme ou l'absorption tissulaire de ces amines (IMAO et antidépresseurs tricycliques respectivement).

On a signalé quelques cas d'un syndrome du type Raynaud; il convient donc de se montrer prudent chez les malades atteints de la maladie de Raynaud ou de thrombo-angéite oblitérante.

Catapres exerce un effet dessiccatif sur la muqueuse oculaire, ce qui a provoqué de rares ulcérations de la cornée.

Comme c'est le cas de tout médicament éliminé en majeure partie dans les urines, des doses plus faibles de Catapres se révéleront souvent efficaces chez les malades présentant une certaine insuffisance rénale.

On observera les précautions habituelles durant le premier trimestre de la grossesse. Les expériences effectuées sur des animaux n'ont révélé aucun effet délétère sur le foetus, bien que l'on ait constaté une diminution de la fécondité.

Effets secondaires
Les plus courants sont une légère sédation et de la xérostomie en début de traitement. Ces réactions ne présentent d'ordinaire aucune gravité et sont le plus souvent fonction de la dose et transitoires.

On a rapporté quelques cas de rétention liquidienne et de gain pondéral en début de traitement. Il s'agit là d'une réaction habituellement passagère, et l'administration concomitante d'un diurétique aura raison de l'oedème.

Parmi les autres effets médicamenteux indésirables, l'on signale: vertiges, céphalées, sécheresse, picotement des yeux ou sensation de cuisson, ulcérations de la cornée (en de rares cas), agitation nocturne, nausées, euphorie, constipation, impuissance (en de rares cas) et agitation après retrait du médicament. On a parfois remarqué une pâleur faciale après administration de fortes doses.

Des études de la formule sanguine et des fonctions rénale et hépatique n'ont révélé aucune réaction toxique. La thérapeutique de long cours a démontré une absence de réaction adverse sur les taux d'azote uréique; chez les malades présentant déjà une atteinte rénale, rien ne laisse prévoir une détérioration supplémentaire de la circulation rénale, malgré une chute de la tension artérielle.

Posologie
La dose d'attaque est de 0,05 à 0,1 mg 4 fois par jour. On pourra augmenter la dose à quelques jours d'intervalle jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal. *Si Catapres est administré seul,* la dose d'entretien se situe habituellement entre 0,2 et 1,2 mg par jour, en plusieurs prises. On recommande d'administrer la dernière dose au coucher afin de maîtriser l'hypertension durant le sommeil.

Catapres administré conjointement avec un diurétique
Catapres a été administré, avec d'heureux résultats, conjointement avec des diurétiques tels la chlortalidone, le fursémide et les dérivés de la thiazide. Avec l'emploi concomitant d'un diurétique, des doses plus faibles de Catapres ou du diurétique suffisent habituellement à maîtriser l'hypertension. Dans ces conditions, une posologie quotidienne de 0,3 à 0,6 mg de Catapres en doses fractionnées parvient d'ordinaire à maîtriser *l'hypertension bénigne à modérée.*

Présentation
1. Comprimé à 0,1 mg — Comprimé blanc, sécable, portant l'inscription ½ sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. En flacons de 100 et de 500 comprimés.

2. Comprimé à 0,2 mg — Comprimé orange, sécable, portant l'inscription sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. En flacons de 50 et de 500 comprimés.

Combipres: Chaque comprimé dragéifié rose renferme 0,1 mg de Catapres et 15 mg de chlortalidone. En flacons de 50 et de 500 comprimés.

Pour de plus amples détails, veuillez consulter la monographie Catapres ou votre visiteur médical Boehringer Ingelheim.

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
2121, Transcanadienne, Dorval, Québec H9P 1J3

B-200F-76

ascofer®

(ASCORBATE FERREUX 275 mg)

Le rôle de l'acide ascorbique sur l'absorption digestive du fer s'explique par son pouvoir réducteur; en effet, l'acide ascorbique maintient le fer à l'état ferreux, évitant ainsi la transformation en sel ferrique. Cependant, il existe un rapport maximal d'activité entre l'acide ascorbique et le fer. Brise et Hallberg (1) ont démontré qu'on obtenait une majoration optimale (plus de 30%) de l'absorption du fer quand on apporte simultanément 200 mg d'acide ascorbique pour 30 mg de fer élémentaire. ASCOFER correspond à ce rapport.

Les travaux réalisés avec l'ascorbate ferreux lui-même (2) confirment entièrement l'effet favorable de la fraction ascorbate sur l'absorption digestive du fer. La figure 1 démontre bien cet effet, par les courbes de sidérémies tracées après l'absorption d'une dose d'ascorbate ferreux correspondant à 4 mg/kg de poids corporel de fer élémentaire, comparativement à une même dose de sulfate ferreux.

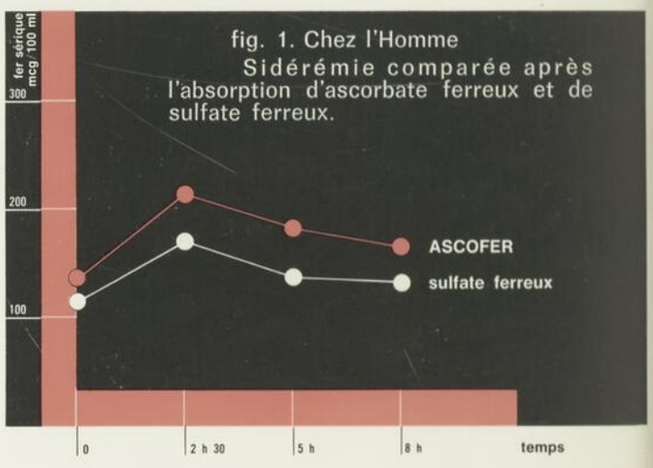


fig. 1. Chez l'Homme
Sidérémie comparée après l'absorption d'ascorbate ferreux et de sulfate ferreux.

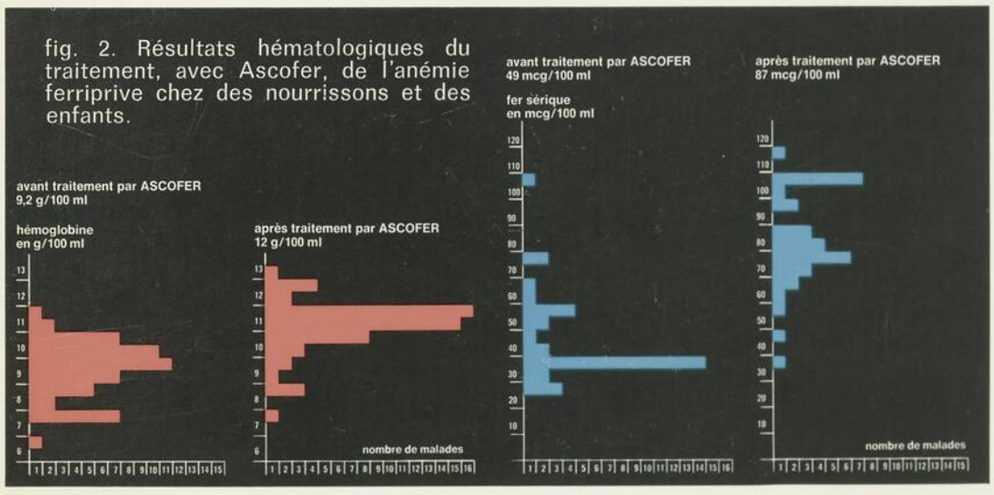


fig. 2. Résultats hématologiques du traitement, avec Ascofer, de l'anémie ferriprive chez des nourrissons et des enfants.

En pédiatrie, l'efficacité clinique et hématologique d'ASCOFER a été démontrée. La figure 2 illustre bien l'activité thérapeutique d'ASCOFER; on note que chez 53 enfants traités, la teneur moyenne en hémoglobine passe de 9.2 mg/100 ml avant le traitement à 12 mg/100 ml après le traitement. D'autre part, l'évolution des taux sériques du fer, sous l'effet d'Ascofer, témoigne d'une normalisation du métabolisme du fer, taux moyen de 49 mg/100 ml avant le traitement et de 87 mg/100 ml après le traitement.

Ascofer s'avère donc très efficace dans le traitement de l'anémie ferriprive puisqu'il restaure l'hémoglobine, normalise la valeur globulaire et élève le fer sérique.

Références:

1. Brise H. and Hallberg L. Effect of ascorbic acid on iron absorption. Acta Med. Scand. Suppl. 376, 171, 51-58, 1962.
2. Mikhajlova 1.1 La valeur comparative des différentes préparations à base de fer. Sovetsk. Med., 30,6, 51-52, 1967.

FORMULE: Chaque capsule contient 275 mg d'ascorbate ferreux correspondant à 33 mg de fer élémentaire.

INDICATIONS: Anémie hypochrome ferriprive.

CONTRE-INDICATIONS: Hémochromatose, hémosidérose et anémie hémolytique.

MISE EN GARDE: Administrer avec prudence aux patients souffrant d'ulcères du tractus gastro-intestinal parce qu'il peut aggraver ces états.

POSOLOGIE: Adulte: 1 capsule, 2 fois par jour aux repas, dans les cas d'anémie ferriprive légère; 1 capsule, 4 fois par jour dans les cas d'anémie sévère. Enfants et nourrissons: tel que prescrit par le médecin.

Remboursable par la Régie de l'Assurance-maladie du Québec.

Desbergers Ltée. Montréal, Canada

ACIM