

UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1977

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE SAINT-LUC

ÉDITORIAL

L'HÔPITAL SAINT-LUC EN 1977 623
Jean-Claude Deschênes

L'ÉVOLUTION HOSPITALIÈRE EN 1977 624
Pierre Pesant

RECHERCHES CLINIQUES

MODE D'ACTION DE L'ALCOOL SUR LA BIOTRANSFORMATION MICROSOZIALE HÉPATIQUE DES XÉNOBIOTIQUES 626
Jean-Gil Joly

ACTIVATION MÉTABOLIQUE DES HÉPATOTOXINES ET DES CANCÉRIGÈNES: INDUCTION PAR L'ALCOOL ET LES DROGUES 631
Claude Héту

LA VITAMINE D - INFLUENCE DES MÉDICAMENTS ANTICONVULSIVANTS SUR SON MÉTABOLISME 636
Marielle Gascon Barré

LE CIRRHOTIQUE ET LE SHUNT PORTO-CAVE EN 1977 644
Pierre-Michel Huet, Denis Marleau, Pierre Lavoie, Serge Tanguay et André Viallet

L'HÉMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE: RÉFLEXIONS SUR L'EXPÉRIENCE D'UNE ÉQUIPE MÉDICO-CHIRURGICALE 649
François Martin

LE SYNDROME DE MALLORY-WEISS: À PROPOS DE 68 CAS RELEVÉS PARMIS 603 CAS D'HÉMORRAGIE DIGESTIVE À L'HÔPITAL SAINT-LUC ET AU CENTRE DE GASTROENTÉROLOGIE DE MONTRÉAL 652
Alain Farley, Denis Lévesque, André Archambault, Michel Gagnon, Yvon Giroux, Denis Gosselin, François Martin, Roméo Lafrance, Stephen R. Morgan, Daniel Tassé et Denis Bernard

CHIRURGIE DES TUMEURS VILLEUSES DU RECTUM 657
Denis Bernard et Stephen Morgan

LE TRAITEMENT DE L'ULCÈRE PEPTIQUE PERFORÉ: ALTERNATIVES ET ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 131 PATIENTS 664
Roméo Lafrance, Denis Bernard, Daniel Tassé et Stephen Morgan

MÉTABOLISME ET MÉFAITS DE L'ÉTHANOL 669
Michel C. Copti, Monique Lefebvre D'Amour et Dan Bissoon Doyal

DÉFICIT CONGÉNITAL EN ANTITHROMBINE III: ÉTUDE D'UNE FAMILLE QUÉBÉCOISE 673
Claude Thuot, D. Marion et H. Boucher

INHIBITION DE LA MIGRATION DES LEUCOCYTES HUMAINS PAR L'ANTIGÈNE DE SURFACE DU VIRUS DE L'HÉPATITE B 677
Ginette Houle, Yvan Gladu, Denis Marleau et Gilles Richer

EFFETS IN VITRO DE L'ASSOCIATION DE LA CARBÉNICILLINE AVEC LA GENTAMICINE OU LA TOBRAMYCINE À L'ÉGARD DU PSEUDOMONAS AERUGINOSA 682
Pierre-L. Turgeon et Louis Croteau

CLAUDICATION OU PSEUDOCCLAUDICATION 686
Jacques Trudel, Patrick D'Amico, Antoine Rabbat et Jules Trudel

LES COUDURES CAROTIDIENNES: TRAITEMENT CHIRURGICAL 689
Guy-G. Lemire, Antoine-G. Rabbat, Jules Trudel, Camille Dufault, Patrick D'Amico et Jacques Trudel

RESPIRATION FOETALE HUMAINE 692
Michel Lemay, Frank Manning et Lawrence D. Platt

CAUSES ET INVESTIGATIONS DE LA STÉRILITÉ MÂLE DANS UNE POPULATION CANADIENNE FRANCOPHONE URBAINE 695
Mounir Behamdouni, François Mauffette, Jean-Paul Perreault et Raymond Faucher

CORRÉLATION ENTRE LA CYTOLOGIE, LA COLPOSCOPIE ET L'HISTOPATHOLOGIE DES LÉSIONS ANORMALES DU COL 699
Bertrand Michon et Nestor Demianczuk

HYSTÉRECTOMIE RADICALE COMME PREMIER TRAITEMENT DE L'ÉPITHÉLIOMA DU COL UTÉRIN - STADES IB ET IIA 703
Paul-H. L'Écuyer, Bertrand Michon et Jacques Vigeant

MYXOÈDEME, HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE ET SELLE TURCQUE VIDE 706
Louis-Georges Ste-Marie, André Lacroix, Pierre D'Amour, Pierre Millette, Pierre Pesant et Ronald Matte

À PROPOS D'UNE CONNECTIVITE D'EMPIÈTEMENT 710
Murat Kaludi, Claude Blondin, Louis-R. Dufresne, Jean Côté et A. Dumont

LA CHIRURGIE DE LA MAIN RHUMATOÏDE 719
Robert W. Harris-Hakstian, Murat Kaludi et Claude Blondin

INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE À 24 ANS, SANS OBSTRUCTION CORONARIENNE 727
Guy Roberge et Michel Lafortune

BIOPSIE PULMONAIRE CHIRURGICALE: DISCUSSION DES INDICATIONS 733
Ph. Godard, R. Charbonneau et G. Gariépy

LE GALLIUM-67 ET SON UTILITÉ DANS LA RECHERCHE DE LÉSIONS CANCÉREUSES ET INFLAMMATOIRES 738
François Lamoureux et Raymonde Chartrand

LA CLAVICULECTOMIE: TRAITEMENT TOUJOURS ACTUEL 743
Luc Pilon, Jean-Paul Perreault, Gabriel Jean et Lesly Germain

POSTFACE

À CHACUN SON DÙ 746
Édouard Desjardins

SUPPLÉMENT

CHRONIQUE D'ÉCHOCARDIOGRAPHIE

III. LA STÉNOSE AORTIQUE 746
Gérard Tremblay

SUJET DIVERS

L'ÉVOLUTION DE LA MÉDECINE À MONTRÉAL: III 749
Édouard Desjardins

UN RAPPEL 607
Édouard Desjardins

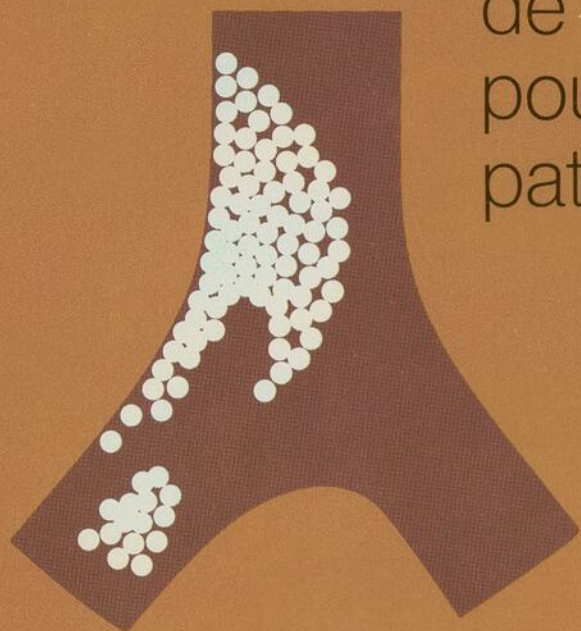
NOUVELLES 612

REVUES DE LIVRE 621-768
Édouard Desjardins

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

Pour guide de prescription voir page 773

PLEINS FEUX SUR LE FUTUR

Les neuf mille abonnés de L'Union Médicale du Canada ont été mis au courant de la situation dans laquelle l'impact de l'inflation mondiale, la hausse énorme des frais d'impression, l'invraisemblable majoration des frais postaux, la désaffection des maisons que nous avons choisies depuis des décennies pour leur probité et leur respect de l'annonce publicitaire conforme à l'éthique et la désaffiliation avec l'Association des médecins de langue française du Canada forcée par l'ukase imposé aux revues professionnelles, l'ont plongée.

L'Union Médicale du Canada, porte-parole depuis 106 ans de nos confrères, est reconnue universellement comme le principal recueil des archives médicales du Québec. Malheureusement, sa personne morale ne semble pas lui valoir le droit d'être proclamée *fief culturel du patrimoine national*.

L'Union Médicale du Canada envisage l'avenir avec une appréhension telle que son rédacteur n'hésite pas à faire un nouvel appel à la générosité de ses lecteurs.

Notre première demande a sensibilisé environ le dixième de ceux qui reçoivent gratuitement notre revue mensuelle depuis vingt ans. Ce premier pas prometteur indique au trop grand nombre de ceux qui, pris par leurs préoccupations quotidiennes, ont omis d'envoyer leur écot, que la marche vers l'avenir ne peut dorénavant se contenter de vœux pieux, car l'ère des actes gratuits n'est plus.

Ceux qui, jusqu'à ce jour, l'ont mis de côté par distraction, trouveront ci-dessous un bulletin à retourner.

Édouard DESJARDINS,
rédacteur en chef

Date

L'UNION MÉDICALE DU CANADA,
5064, avenue du Parc,
Montréal, P.Q. H2V 4G2

Veillez trouver sous ce pli mon chèque au montant de vingt-cinq dollars (\$25.00) à titre d'abonnement de soutien à L'Union Médicale du Canada.

Nom
(en majuscules)

Adresse

Un reçu officiel sera envoyé.

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1977

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE SAINT-LUC

PRELIMINARY PAGES

- HÔPITAL SAINT-LUC IN 1977 623
Jean-Claude Deschênes

EDITORIAL

- SCIENTIFIC PROGRESS AT HÔPITAL SAINT-LUC IN 1977 624
Pierre Pesant

CLINICAL RESEARCH

- ETHANOL DRUG INTERACTIONS IN THE LIVER 626
Jean-Gil Joly

- METABOLIC ACTIVATION OF HEPATOTOXINS AND CARCINOGENS: INDUCTION BY ETHANOL AND DRUGS 631
Claude Héту

- VITAMIN D - EFFECTS OF ANTICONVULSANT DRUGS ON ITS METABOLISM 636
Marielle Gascon Barré

- THE CIRRHOTIC PATIENT AND PORTACAVAL SHUNT IN 1977 644
Pierre-Michel Huet, Denis Marleau, Pierre Lavoie, Serge Tanguay and André Viallet

GASTRO-ENTEROLOGY

- UPPER GASTRO-INTESTINAL HEMORRHAGE: THE EXPERIENCE OF A MEDICO-SURGICAL TEAM 649
François Martin

- THE MALLORY-WEISS SYNDROME 652
Alain Farley, Denis Lévesque, André Archambault, Michel Gagnon, Yvon Giroux, Denis Gosselin, François Martin, Roméo Lafrance, Stephen R. Morgan, Daniel Tassé and Denis Bernard

- SURGICAL MANAGEMENT OF VILLOUS ADENOMAS OF THE RECTUM 657
Denis Bernard and Stephen Morgan

- ALTERNATIVES IN THE TREATMENT OF PERFORATED PEPTIC ULCER: RETROSPECTIVE STUDY OF 131 PATIENTS 664
Roméo Lafrance, Denis Bernard, Daniel Tassé and Stephen Morgan

COLLECTIVE REVIEW

- METABOLISM AND COMPLICATIONS OF ETHANOL 669
Michel C. Copti, Monique Lefebvre D'Amour and Dan Bissoon Doyal

HEMATOLOGY

- HEREDITARY DEFICIENCY OF ANTITHROMBIN III: DESCRIPTION OF A FAMILY 673
Claude Thuot, D. Marion and H. Boucher

LABORATORY

- MIGRATION INHIBITION OF HUMAN LEUCOCYTES BY THE SURFACE ANTIGEN OF HEPATITIS B VIRUS 677
Ginette Houle, Yvan Gladu, Denis Marleau and Gilles Richer

- COMPARATIVE IN VITRO ACTIVITY OF CARBENICILLIN WITH GENTAMICIN AND TOBRAMYCIN AGAINST PSEUDOMONAS AERUGINOSA 682
Pierre-L. Turgeon and Louis Croteau

VASCULAR MEDICINE

- CLAUDICATION OR PSEUDO-CLAUDICATION 686
Jacques Trudel, Patrick D'Amico, Antoine Rabbat and Jules Trudel

- SURGICAL TREATMENT OF KINKING OF THE CAROTID ARTERY 689
Guy-G. Lemire, Antoine-G. Rabbat, Jules Trudel, Camille Dufault, Patrick D'Amico and Jacques Trudel

OBSTETRICS-GYNECOLOGY

- HUMAN FETAL BREATHING 692
Michel Lemay, Frank Manning and Lawrence D. Platt

- THE ETIOLOGY AND INVESTIGATIONS OF MALE STERILITY IN A FRENCH CANADIAN POPULATION 695
Mounir Behamdouni, François Mauffette, Jean-Paul Perreault and Raymond Faucher

- CORRELATION BETWEEN CYTOLOGY, COLPOSCOPY AND HISTOPATHOLOGY OF ABNORMAL CERVICAL LESIONS .. 699
Bertrand Michon and Nestor Demianczuk

- RADICAL HYSTERECTOMY AS PRIMARY TREATMENT OF STAGE IB AND IIA CARCINOMAS OF THE CERVIX 703
Paul-H. L'Écuyer, Bertrand Michon and Jacques Vigeant

ENDOCRINOLOGY

- MYXEDEMA, HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM AND EMPTY SELLA 706
Louis-Georges Ste-Marie, André Lacroix, Pierre D'Amour, Pierre Millette, Pierre Pesant and Ronald Matte

RHUMATOLOGY

- CONNECTIVITE TISSUE DISEASES WITH REGARD TO A CASE OF OVERLAP SYNDROME: DERMATO-SCLERODERMA ... 710
Murat Kaludi, Claude Blondin, Louis-R. Dufresne, Jean Côté and A. Dumont

PLASTIC SURGERY

- SURGERY OF THE HAND IN RHEUMATOID ARTHRITIS - MECHANISMS OF DEFORMITY 719
Robert W. Harris-Hakstian, Murat Kaludi and Claude Blondin

CARDIOLOGY

- MYOCARDIAL INFARCTION IN A 24 YEAR-OLD MAN, WITHOUT CORONARY OBSTRUCTION 727
Guy Roberge and Michel Lafortune

PNEUMOLOGY

- SURGICAL PULMONARY BIOPSY: DISCUSSION AND INDICATIONS 733
Ph. Godard, R. Charbonneau and G. Gariépy

NUCLEAR MEDICINE

- GALLIUM-67 AND HIS USEFULNESS IN THE RESEARCH OF CANCEROUS AND INFLAMMATORY LESIONS 738
François Lamoureux and Raymonde Chartrand

ORTHOPEDY

- CLAVICULECTOMY: STILL AN ACTUAL TREATMENT 743
Luc Pilon, Jean-Paul Perreault, Gabriel Jean and Lesly Germain

POSTFACE

- CUIQUE SUUM 746
Edouard Desjardins

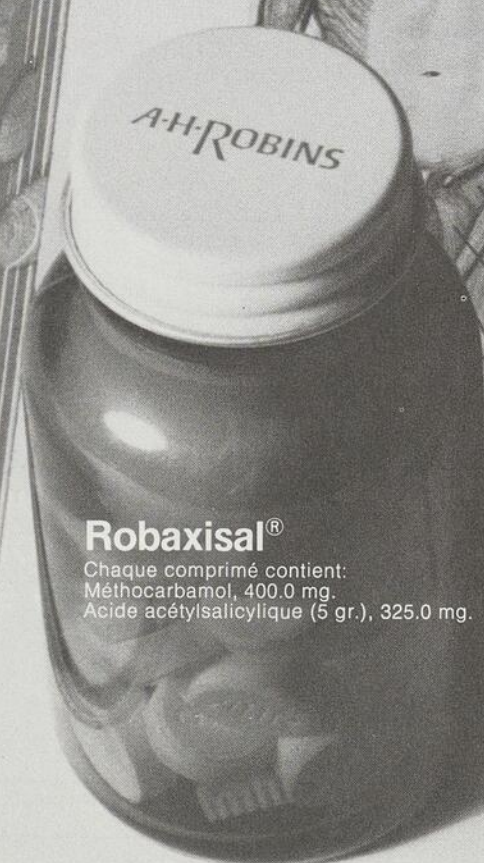
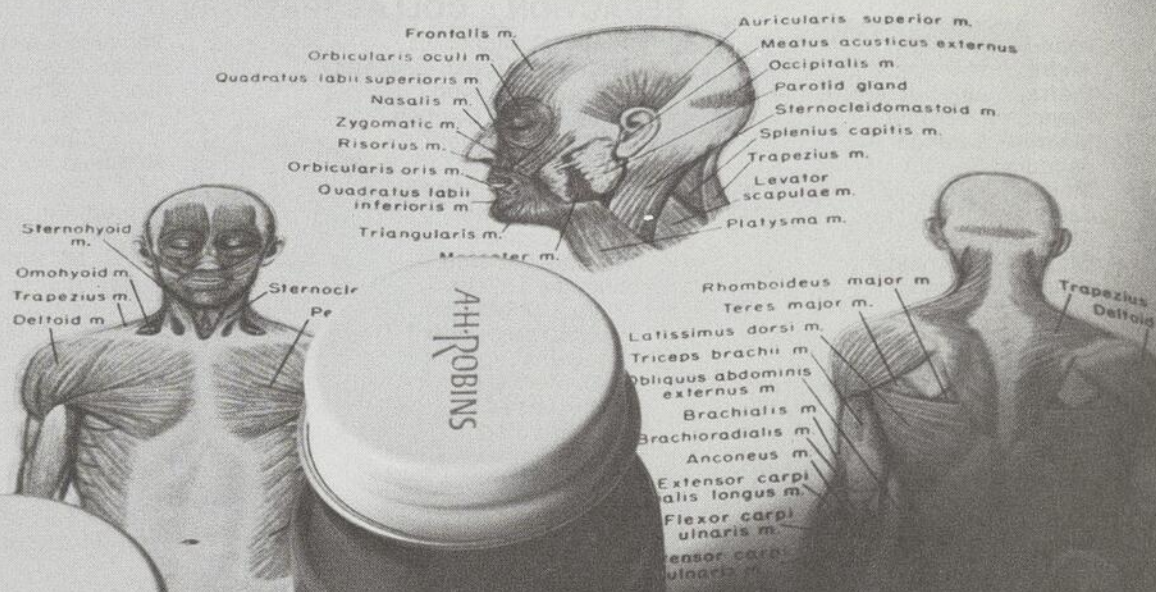
SUPPLEMENT

ECHOCARDIOGRAPHY

- III. AORTIC STENOSIS 746
Gérard Tremblay

- A SECOND CALL 749
Edouard Desjardins

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

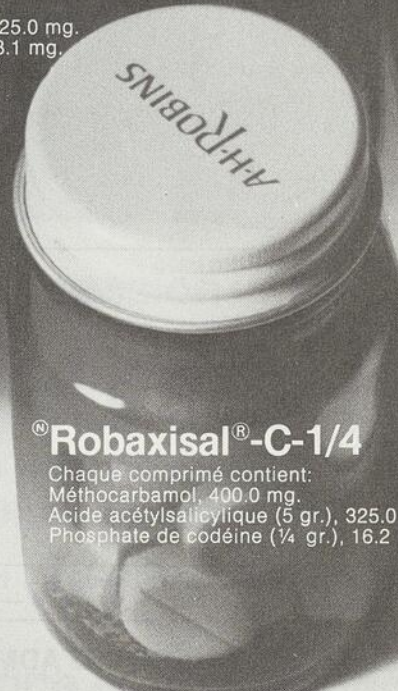


Robaxial®

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

Robaxial®-C-1/8

Chaque comprimé contient:
Méthocarbamol, 400.0 mg.
Acide acétylsalicylique (5 gr.), 325.0 mg.
Phosphate de codéine (1/8 gr.), 8.1 mg.



Robaxial®-C-1/4

Chaque comprimé contient:
Méthocarbamol, 400.0 mg.
Acide acétylsalicylique (5 gr.), 325.0 mg.
Phosphate de codéine (1/4 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

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

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

RÉDACTION : COLLABORATEURS

Jean-Marie Albert⁵
André Archambault⁷
Pierre Audet-Lapointe⁷
Raymond Barcelo⁷
Maurice Bélanger³
Jacques Bernier⁷
Martial Bourassa⁷
Jacques Cantin⁷
Jean Chagnon⁷
Claude Chartrand⁷
Gilles Dagenais¹⁰
Louis Dallaire⁷
Pierre Daloze⁷
André Davignon⁷
Lise Frappier-Davignon⁷
Ghislain Devroede¹¹
Charles Dumas⁷
Robert Elie⁷
Maurice Falardeau⁷

Pierre Franchebois⁷
Michèle Gagnan-Brunette⁷
Jacques Gagnon⁷
Marc-André Gagnon⁷
Réjean Gauthier⁷
Claude Goulet⁷
Fernand Grégoire⁷
Pierre Grondin⁷
Otto Kuchel⁷
Claude Laberge¹⁰
Lucette Lafleur⁷
Yves Lamontagne⁷
Gilles Lamoureux⁷
Louis-E. Laplante⁷
Pierre Lavoie⁷
René Lebeau⁷
Bernard Leduc⁷
Guy Lemieux⁷
Jacques Letarte⁷

Jacques Lorrain⁷
André Lussier¹¹
Gérard Mignault⁷
André Moisan¹⁰
Yves Morin¹⁰
Réginald Nadeau⁷
André Panneton¹²
Gilbert Pinard¹¹
Roger Poisson⁷
Harry M. Pretty⁷
Gilles Richer⁷
Paul Roy⁷
Maurice St-Martin⁷
Paul Stanley⁷
Jacques Trudel⁷
Jacques Turcot¹⁰
Jacques Van Campenhout⁷

RÉDACTEUR EN CHEF:
Edouard Desjardins⁷

ASSISTANT RÉDACTEUR EN CHEF:
Marcel Cadotte⁷

RÉDACTEUR EN CHEF ÉMÉRITE:
Roma Amyot⁷

RÉDACTEURS ADJOINTS:
Jacques Cantin⁷
Camille Dufault⁷
Paul Dumas⁷

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION:
Marcel Cadotte⁷

MEMBRES HONORAIRES

Guy Albot⁹
Jean-L. Beaudoin¹⁰
Pierre Bois⁷
Paul Bourgeois⁷
Georges Brouet⁹
Paul-Louis Chigot⁹
Jean-François Cier⁶

Rosario Fontaine⁷
Claude Fortier¹⁰
Gustave Gingras⁷
Adélar Groulx⁷
Albert Jutras¹
Raoul Kourilsky⁹
Richard Lessard¹⁰

Paul Letondal⁴
Gilles Pigeon¹¹
Francis Tayeau²

MEMBRES DE LA CORPORATION

Roma Amyot⁷
Paul-René Archambault⁷
André Barbeau⁷
Jean-Marc Bordeleau⁷
Jean-Réal Brunette⁷
Marcel Cadotte⁷
Serge Carrière⁷
Roland Charbonneau⁷
Michel Chrétien⁷
Edouard Desjardins⁷

Camille Dufault⁷
Origène Dufresne⁷
Roger R. Dufresne¹¹
Paul Dumas⁷
Michel Dupuis⁷
Jacques Genest⁷
Ghislaine Gilbert⁷
Jules Hardy⁷
Murat Kaludi⁷
Simon Lauzé⁷

Jean-Louis Léger⁷
Charles Lépine⁷
Marcel Rheault⁷
Rosario Robillard⁷
Claude C. Roy⁷
Pierre Smith⁷
Léon Tétreault⁷
Florent Thibert⁷
André Viallet⁷

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 :
Michel Dupuis

VICE-PRÉSIDENT :
Florent Thibert

TRÉSORIER :
Roland Charbonneau


SECRÉTAIRE-TRÉSORIER :
Marcel Cadotte

CONSEILLERS :
Michel Chrétien
Edouard Desjardins
Camille Dufault

SECRÉTAIRE ADMINISTRATIVE :
Gabrielle Faucher

PUBLICITÉ

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

membre du 

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec — RADAR

ISSN 0041-6959

DÉSENCHANTEMENT

OU SÉRÉNITÉ?

Chacun réagit
selon son état d'âme...



Ce beau paysage
peut plonger le déprimé
dans le désarroi, la solitude.

Dans la dépression

Anafranil[®]

peut aider les malades
à remonter la pente,

grâce à

sa puissance et son efficacité
insurpassées,

sa rapidité d'action,

sa maîtrise d'un large éventail
de symptômes.



Geigy

Dorval, P.Q.
H9S 1B1

G-5007-B

Pour guide thérapeutique voir page 773

nouvelles

CONFÉRENCE DU DOCTEUR JEAN BEAUDOIN

La Société canadienne d'histoire de la médecine avait, le 25 mars 1977, invité l'ex-doyen Jean Beaudoin de l'Université Laval à donner une conférence sur « la science de la médecine en 1800 ».

LE DOCTEUR ROBERT EVANS DOCTEUR HONORIS CAUSA 1977

À la cérémonie de la collation des grades, l'Université de Montréal décerna un doctorat ès sciences honoris causa au docteur John Robert Evans, président de l'Université de Toronto et ancien doyen de la Faculté de médecine de cette ville.

LE DOCTEUR DENIS LAZURE RENCONTRE LES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE DE MONTRÉAL

Le ministre des Affaires sociales du Québec a rencontré le lundi 14 mars 1977 les étudiants en médecine de l'Université de Montréal et il a conclu son discours par les mots: « Il faut retourner à une médecine plus humaine ».

(Forum, 21 mars 1977, S.B.)

NOMINATIONS À L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL DE M. JEAN-YVES RIVARD

Le 8 février 1977, le Conseil de l'Université de Montréal a nommé M. Jean-Yves Rivard directeur du Département d'administration de la santé.

LE DOCTEUR PIERRE BIRON, FELLOW DU COUNCIL OF EPIDEMIOLOGY DE L'AMERICAN HEART ASSOCIATION

Lors de sa réunion annuelle tenue à San Diego le 7 mars 1977, le Council of Epidemiology de l'American Heart Association a nommé le docteur Pierre Biron, Fellow de cet organisme, en reconnaissance de ses travaux sur l'hérédité de la tension artérielle, effectués en collaboration avec le docteur Jean-Guy Mongeau et le Département de génie biomédical de l'Hôpital du Sacré-Coeur. La conclusion de ces travaux, à l'effet que les enfants adoptés n'ont pas de ressemblance tensionnelle avec leurs parents adoptifs, vient d'être confirmé par l'Enquête de Framingham aux USA.

(Communiqué)

SUBVENTION À L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

Le ministre des Affaires sociales, le docteur Denis Lazure, informe que la Corporation de l'Hôtel-Dieu de Québec était autorisée à procéder au réaménagement et à l'installation d'un rail pour l'acheminement des dossiers et au réaménagement du Centre de recherches en cancérologie et en néphrologie.

Les membres du Centre de recherches sont les docteurs Didier Dufour, Michel Pagé, Marcel Martin, Marcel Lebel et John Grose.

(Au fil des événements, 10 mars 1977)

INAUGURATION OFFICIELLE DE L'UNITÉ DE TOMOGRAPHIE AXIALE À L'HÔTEL-DIEU DE MONTRÉAL

Une instrumentation encore très rare qui révolutionne la radiologie conventionnelle et met en jeu les mathématiques et l'électronique au service des malades a été inaugurée le 28 mars 1977, à l'Hôtel-Dieu de Montréal.

Cette instrumentation est installée dans l'Unité de tomographie dont le directeur est le docteur Jacques Sylvestre.

Le vice-président du Conseil d'administration de l'Hôtel-Dieu, le docteur Gilbert Blain, M. David Stewart, le ministre des Affaires sociales, le docteur Denis Lazure, et le directeur général de l'Hôtel-Dieu, M. Yves André, ont prononcé à cette occasion de courtes allocutions.

Il découle de celles-ci que l'appareil de tomographie axiale et les éléments qui l'accompagnent sont dus à la générosité de la fondation MacDonald Stewart et qu'à la suite de pourparlers en cours, non seulement les malades de l'Hôtel-Dieu pourront bénéficier de la tomographie axiale, mais aussi les malades de deux autres hôpitaux de Montréal: l'Hôpital Notre-Dame et l'Hôpital Sainte-Justine.

CONFÉRENCE MERCK DE CANCÉROLOGIE

Le docteur Harvey Ozer, de la Worcester Foundation for Experimental Biology de Shrewsbury, Massachusetts, a été invité par l'Institut du cancer de Montréal à donner une conférence dans le cadre du programme de Conférences Merck de cancérologie.

Le docteur Ozer est avantagement connu pour ses travaux sur la génétique des cellules somatiques et il a présenté à l'Institut du cancer les résultats d'études récentes sur la sélection de mutants de la synthèse d'acide déoxyribonucléique.

(Communiqué)

CONFÉRENCE DU DOCTEUR MARCEL CADOTTE

Le 17 mars 1977, le docteur Marcel Cadotte était l'invité du Cercle Teilhard de Chardin de Montréal. Le sujet de son exposé portait sur l'aspect histologique et l'ultrastructure de la cellule et sur son rôle dans les phénomènes de reproduction et d'hérédité.

MISE À JOUR EN CARDIOLOGIE 1977 LES 5, 6 ET 7 MAI 1977 À L'INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE MONTRÉAL, SOUS LA DIRECTION SCIENTIFIQUE DU DOCTEUR IHOR DYRDA

Les conférenciers au programme sont les docteurs Marc A. Bois, cardiologue, Martial Bourassa, professeur titulaire de clinique, Lucien Campeau, professeur titulaire de clinique, Yves Castonguay, chirurgien cardiovasculaire, Michel Chabot, cardiologue, Bernard Chaitman, professeur adjoint de clinique, Pierre Côté, professeur adjoint de clinique, Ihor Dyrda, professeur agrégé de clinique, Pierre Gagné, professeur adjoint de clinique, André Genoud, résident, Roger Huot, cardiologue, François Leblanc, directeur général, Yvette Lemire, cardiologue, Henry Mizgala, professeur agrégé de clinique, André Pasternac, professeur adjoint de clinique, Pierre Théroix, professeur adjoint de clinique, David Waters, professeur adjoint de clinique, tous de l'Institut de cardiologie de Montréal.

JOURNÉE D'ÉTUDE DE L'ASSOCIATION DES CONSEILS DES MÉDECINS ET DENTISTES DU QUÉBEC

Une journée d'étude a eu lieu au Salon Picardie de l'Hôtel Méridien de Montréal le samedi 30 avril 1977.

Le programme se lisait comme suit:

Symposium: sous la présidence du docteur Jacques Lambert — Évolution de la pratique médicale et des coûts des services de santé depuis l'instauration du régime de gratuité.

Conférenciers invités: les docteurs Paul Landry, directeur du service de santé communautaire, C.H. Maisonneuve-Rosemont, Montréal; Paul David, directeur des services professionnels, Institut de cardiologie de Montréal; M. Victorin-B. Laurin, ing., directeur général, Hôtel-Dieu de Québec; M. Roger Gosselin, professeur, Faculté d'administration, Université McGill.

Allocution du docteur Denis Lazure, ministre des Affaires sociales.

JOURNÉE DE TECHNIQUE CHIRURGICALE À L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Samedi le 7 mai 1977, aura lieu à l'Université de Montréal une Journée de technique chirurgicale: manipulation des instruments de suture mécanique et expérience pratique (en laboratoire).

La Journée est organisée par les départements de chirurgie, de physiologie et d'éducation médicale continue.

Les professeurs au programme sont les docteurs Roméo Lafrance, modérateur, Pierre-Paul Collin, Wu Lou et Harry Stevens.

CONGRÈS À QUÉBEC DE L'ASSOCIATION DES CHIRURGIENS GÉNÉRAUX

L'Association des chirurgiens généraux de la province de Québec a tenu son congrès annuel les 21 et 22 avril 1977, au Centre municipal des congrès de l'Hôtel Québec Hilton, sous la présidence du docteur Jacques Côté.

Les participants au programme étaient les docteurs Claude Fortin, Robert Girard, Bernard Richer, Claude Bergeron, Jacques Cantin, Luc Deschesne, André Girard, Louis Levasseur, Laurence Hampson, Guy Legros, Jacques Poisson, Jean-Guy Martel, Ghislain Devroede, Stephen Morgan, André Duranceau, Roch Lapointe et Jack Ruddick.

RÉUNION ANNUELLE DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DE PÉDIATRIE

La 54^e réunion annuelle de la Société canadienne de pédiatrie aura lieu à l'Hôtel Bonaventure de Montréal du 25 au 29 juin 1977.

Les conférenciers au programme seront les docteurs Usher, Jacques Roux, Heird, Tausch, Louise Chevalier, Pyesmany, Agnès Bishop, P. Dent, Ann Hayes, Gilles Leboeuf, Claude Migeon, Albert Root, Jacques Letarte, Louis Dallaire, J. Warkany, Serge B. Melançon, Pierre Maroteaux de Paris, Claude L. Morin, Claude C. Roy, W. Cumming, G. Devroede, M. Ament, Jacques Ducharme et Mary Ellen Avery.

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.

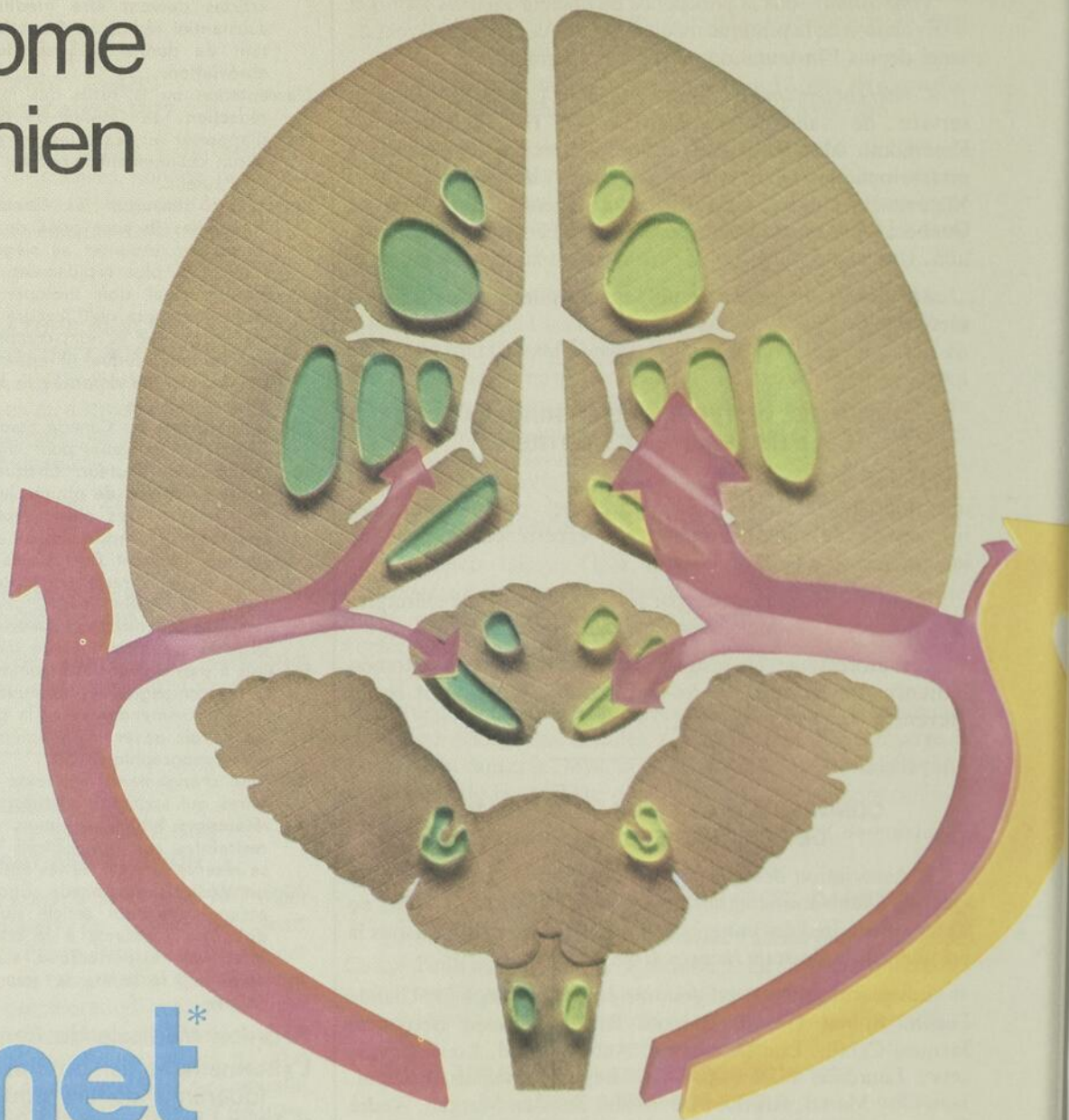
Tout ce qui regarde la rédaction et l'administration doit être adressé franco aux bureaux de "L'Union Médicale du Canada", 5064, avenue du Parc, Montréal H1G 1R4 — Téléphone: 273-3065.

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

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

MSD
pour obtenir
reporter à l'...
présentation
La MSD - Le co...
23 mg de carbid...
*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, ptialisme, 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:** lombalgies, spasmes musculaires 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 1/2 comprimé une ou deux fois par jour; augmenter de 1/2 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

MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE

POINTE-CLAIRE, QUÉBEC

(SNM-7-487-JAF)

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

Les 6 et 7 mai aura lieu au Château Frontenac, sous l'égide de l'Association canadienne de gastro-entérologie et l'Éducation médicale continue de Laval, le Symposium international sur l'alcool et les maladies de l'appareil digestif.

Les participants seront les docteurs Yves Morin, A. Roy, P.A. Marquis, P. Lupien, R. Cassier, J.C. Forest, I.T. Beck, F. Thibert, André Archambault, B. Rousseau, J.G. Martel, Bernard Peirey, J.P. Parent, M. Lacerte, C. Rozé, Louis Levasseur, H. Colcher, G. Blouin, J. Landry, C. Rouleau, C. Jean, C.S. Lieber, Yves Warren, Jacques Brunet.

Le docteur Marcel Lacerte préside le Comité organisateur composé des docteurs Bernard Rousseau, Jean-Paul Parent, Jean-Thomas Michaud, Paul-André Marquis et Robert Gourdeau.

CHOIX DES BOURSIERS DU CENTENAIRE DU CONSEIL CANADIEN DE LA RECHERCHE MÉDICALE (1976)

Le Comité de sélection des boursiers du Centenaire s'est réuni les 22 et 23 février 1977 pour étudier les candidatures des bourses 1976.

Les candidats choisis furent les docteurs Claude DeMontigny de l'Université de Montréal (bourse de deux ans en psychiatrie à Yale University), Mark L. Ehrman de McGill (bourse au Royal Victoria Hospital), Claude Gagnon de l'Université de Montréal (bourse de sciences cliniques à Bethesda), Otto P. Rostad de l'Université de Calgary (bourse de recherche au Montreal General Hospital) et David L.J. Tyrrell de l'Université du Manitoba (bourse de virologie à Stockholm).

(Communiqué)



MERCK SHARP & DOHME

CANADA LIMITÉE

POINTE-CLAIRE, QUÉBEC

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES À L'I.R.C.M.

Les docteurs J. Meites du département de physiologie de Michigan State University à East Lansing, Robert McCaa de The University of Mississippi Medical Center de Jackson et Richard J. Haslam de McMaster University de Hamilton ont donné des conférences à l'I.R.C.M., le premier le 18 avril 1977 sur "Neuroendocrine control of experimental mammary tumors", le second le 21 avril 1977 sur "The Regulation of aldosterone biosynthesis during sodium deficiency" et le troisième le 25 avril sur "The Molecular pharmacology of the blood platelet".

Antérieurement, le 21 mars 1977, il y eut conférence par le docteur Edward H. Ahrens de l'Institut Rockefeller de New York intitulée: "New approaches to the definition of cholesterol metabolism in man".

(Communiqué)

MÉDECINS DE L'HÔTEL-DIEU, RAPORTEURS AU CONGRÈS DE LA PAN ARAB AND MIDDLE EAST DERMATOLOGIC ASSOCIATION

Les docteurs Jean-Paul Bossé, Jacques Papillon et Marcel Cadotte de l'Hôtel-Dieu de Montréal ont été invités à participer au congrès de la Pan Arab and Middle East Dermatologic Association, tenu au Caire, en Égypte, du 20 au 24 février 1977. Le congrès était sous l'égide de la Société égyptienne de dermatologie et de vénéréologie et de la Pan Arab and Middle East Dermatologic Association. Le docteur Jean-Paul Bossé a présenté deux communications intitulées: l'une "A double-blind study with the oral of Madecassol" et l'autre "Treatments of basal cell carcinoma of the face". Le docteur Jacques Papillon avait intitulé sa présentation: "Surgery and Madecassol". Les deux communications du docteur Marcel Cadotte avaient pour titre: "Histological study of the effect of Madecassol on keloids and hypertrophic cutaneous scars" et "Gonococcal vasculitis".

(Communiqué)

SÉANCE SUR L'ATHÉROMATOSE CÉRÉBRO-VASCULAIRE

Dans le cadre des séances conjointes médico-chirurgicales organisées par les départements de médecine et de chirurgie de l'Hôtel-Dieu de Montréal, une séance médico-chirurgicale eut lieu le 17 mars dernier.

Le sujet de cette présentation était: «Athéromatose cérébro-vasculaire». Le programme détaillé se lisait:

1. Introduction: docteur Jean Davignon.
2. Aspect épidémiologique et neurologique: docteur André Barbeau.
3. Amaurose fugace, aspect ophtalmologique: docteur Louis-A. Corriveau.
4. Aspect préventif et traitement médical: docteur Jean Neemeh.
5. Traitement chirurgical: docteur Paul Cartier.

(Communiqué)

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 évanescence 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 **Neosporin**^{*}

(polymyxine B, néomycine, bacitracine)

^{*}Nom déposé



Calmic Limited
LaSalle, Qué.
Une compagnie Wellcome

**CONFÉRENCE À L'HÔTEL-DIEU
DU DOCTEUR ARNOLD S. RELMAN**

Le docteur Arnold S. Relman a prononcé une conférence à l'Hôtel-Dieu de Montréal le mardi 29 mars 1977 à 3h30 p.m., salle de conférence n° 1, pavillon Jeanne-Mance, rez-de-chaussée (ancienne école des infirmières).

Le docteur Relman est chef du Département de médecine de l'Université de Pennsylvanie à Philadelphie. Il est l'auteur de travaux renommés et bien connus en physiologie rénale.

Cette conférence était intitulée "Control of Ammonia Production by the Kidney" et présidée par le docteur Guy Lemieux.

**SYMPOSIUM SUR LES MALADIES
PROFESSIONNELLES**

La Société du Timbre de Noël du Québec, Inc. tiendra sa réunion annuelle les 13 et 14 mai 1977, à l'Auberge des Gouverneurs, 690 est, boulevard St-Cyrille, à Québec.

La Société de thoracologie du Québec, l'Association des pneumologues de la province de Québec et le Conseil québécois sur le tabac et la santé tiendront leurs assises annuelles, à cette occasion.

De nombreux conférenciers présenteront des communications sur « les maladies professionnelles » notamment le juge René Beaudry, président du Comité d'étude sur la salubrité dans l'industrie de l'amiante, qui traitera de « La prévention des maladies professionnelles »; le docteur Margaret Becklake - McGregor, qui parlera des « Problèmes non résolus », en relation avec l'amiante et la santé, et le docteur André Dumont, pathologiste de l'Université de Montréal, qui présentera un exposé sur « Le rôle du macrophage alvéolaire ».

(Communiqué)

**AMERICAN CANCER SOCIETY
ELEANOR ROOSEVELT
INTERNATIONAL CANCER FELLOWSHIPS
1977 - 1978**

L'Union internationale contre le cancer, grâce à une subvention de l'« American Cancer Society », alloue chaque année des bourses de recherche sur le cancer.

Ces bourses sont attribuées à des chercheurs ayant l'expérience et les capacités requises pour la recherche indépendante et qui désirent élargir le champ de leurs connaissances par une période d'études dans un institut d'un autre pays.

Elles ne sont accordées qu'à des personnes appartenant au personnel scientifique d'universités, d'hôpitaux universitaires, de laboratoires ou d'institutions similaires. Ces bourses sont destinées à des chercheurs se livrant à des travaux sur le cancer soit dans le domaine expérimental soit dans le domaine clinique.

Elles ne sauraient être accordées à des personnes désirent se perfectionner dans les méthodes de dépistage ou de traitement ou qui désirent simplement visiter plusieurs centres à l'occasion d'un bref voyage d'étude à l'étranger.

La durée de ces bourses sera généralement d'un an. Cependant, dans certaines circonstances particulières, leur durée pourra être plus longue ou plus courte.

Le montant de la bourse sera fixé compte tenu du salaire actuel du candidat et du salaire de chercheurs d'un niveau équivalent dans l'institut où le candidat désire travailler.

Une allocation spéciale est prévue pour couvrir les frais de voyage aller et retour du boursier et des personnes à sa charge qui l'accompagneront de son domicile à l'institut qui l'accueillera.

Dernier délai pour la réception des demandes de bourse: 1^{er} septembre. Les candidats retenus peuvent commencer leur bourse à la date de leur choix, pourvu qu'elle se situe dans les douze mois qui suivent le 1^{er} mars.

Les formules de demande de bourse ainsi que tous renseignements complémentaires sont fournis par l'Union internationale contre le cancer, rue du Conseil-Général, 3, 1205 Genève, Suisse.

(Communiqué)

**BOURSES INTERNATIONALES
YAMAGIWA-YOSHIDA
D'ÉTUDES SUR LE CANCER**

Les bourses internationales Yamagiwa-Yoshida d'études sur le cancer sont financées par le Comité National Japonais pour l'UICC, qui, à son tour, reçoit une aide financière de l'Association commémorative pour l'Exposition Universelle de 1970 au Japon. Ces bourses sont administrées par l'Union internationale contre le cancer.

Elles ont pour but de permettre à des chercheurs de toute nationalité de parfaire leur expérience ou de se livrer à des études comparatives sur les techniques spéciales utilisées dans la recherche anticancéreuse, tant biologique que clinique.

Elles ne sont attribuées que pour des stages d'études effectuées par les bénéficiaires hors de leur pays de résidence, attendu que l'objectif de ces bourses est d'intensifier et d'encourager la coopération internationale dans ce domaine d'activité.

Il ne saurait être accordé de bourses d'études à des personnes désirant uniquement visiter des instituts ou participer à des congrès, des conférences ou des symposiums.

La durée maximale d'une bourse est de 90 jours.

Le bénéficiaire reçoit une allocation de voyage dont le montant équivaut au prix d'un billet d'avion en classe économique, et une allocation journalière destinée à couvrir ses frais d'entretien et autres; les familiers ne touchent pas de subvention.

Les demandes de bourses peuvent être déposées deux fois l'an, les dates-limites de réception étant respectivement les 30 juin et 31 décembre.

Lorsqu'une demande est agréée, notification en est donnée au bénéficiaire dans les 90 jours qui suivent la date-limite de réception. Les bourses commencent obligatoirement dans les 180 jours suivant la notification.


Les formules de demande de bourse et tous les renseignements y relatifs peuvent être obtenus en écrivant à l'adresse suivante: Union internationale contre le cancer, Conseil-Général 3, 1205 Genève, Suisse.

(Communiqué)

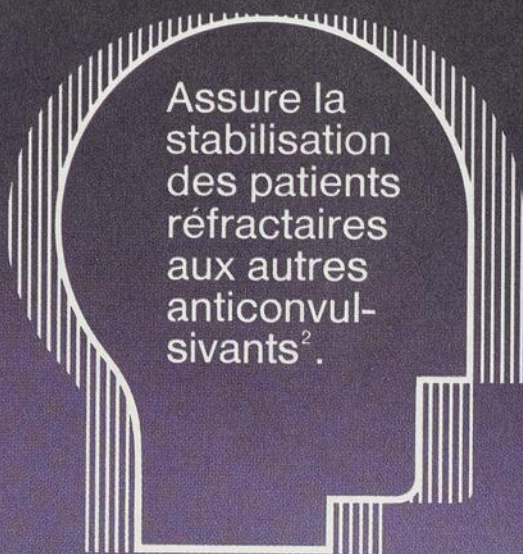
Dans l'épilepsie*

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 anticonvulsivants².



Mieux toléré dans les cas où les autres agents provoquent une sédation excessive ou une hyperplasie gingivale³.



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 620

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 fœtus. (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 thrombocytopenie et d'ictère hépatocellulaire et choléstatique. 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 plaquettales, 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'abste-

nir 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 thrombocytopenique, 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 choléstatique 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, alopecie, 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. élévation 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  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

revue de livres

Alice Parizeau et Denis Szabo — **Le traitement de la criminalité au Canada**. Presses Univ. Montréal, édit., Montréal, 1977.

Ce volume de près de quatre cents pages est un excellent outil de travail, indispensable à tous ceux qui, professeurs, juristes, médecins psychiatres, sociologues, se penchent sur ce problème: comment et quel traitement imposer à la criminalité croissante?

Les auteurs ont divisé le volume en sept chapitres: les structures judiciaires, la criminalité au Canada, le procès pénal, les services policiers, les services de détention et de probation, la commission des libérations conditionnelles, la réinsertion sociale.

L'importance des sujets traités dans chacun de ces chapitres ne fait aucun doute. Le grand public ignore à peu près tout de la réinsertion sociale des criminels, de la commission des libérations conditionnelles dont on semble se plaindre dans tous les coins du pays, des services de détention et de probation fortement critiqués plutôt que louangés, des services policiers qui sont l'objet d'insatisfaction, du procès pénal qu'après jugement rendu on ne se prive souvent pas de l'assommer de critiques, des structures judiciaires qui varient avec des juridictions diverses, fédérales, provinciales.

Quatorze pages sont consacrées à la criminalité au Canada dont les modes de compilation relèvent de la Gendarmerie Royale, des sûretés provinciales et municipales.

La bibliographie du volume comporte près de quarante pages.

Le traitement de la criminalité au Canada est un document qui a exigé des recherches approfondies dans toutes les parties du Canada. Les statistiques reproduites sont extrêmement nombreuses et feront sûrement jurisprudence.

Volume scolaire de base, compilation de données multiples comparables ou différentes suivant les milieux, renseignements précieux, tout est réussi pour faire de cet ouvrage des Presses de l'Université de Montréal l'instrument indispensable que peuvent clairement manipuler les sociologues avertis, les étudiants et tous ceux qui "désirent se familiariser avec le système canadien de la justice".

Edouard DESJARDINS

J.-S. ELBAZ et G. FLAGEUL — **Chirurgie plastique de l'abdomen**. Masson, édit., Paris, 1977.

Le docteur G. Dufourmentel a écrit la préface de ce volume qui fait au tout début une mise au point en disant que « Jean-Sauveur Elbaz, dès les premières années de sa formation clinique, s'est initié à la psychiatrie au contact de son maître Péron. »

À la suite d'un internat en chirurgie générale qui lui a fourni l'occasion de constater certaines difformités de l'abdomen, Elbaz aurait été sensibilisé par les mutilations observées et « c'est probablement ce qui lui a fait apprécier la philosophie de la chirurgie plastique à laquelle il s'est consacré... Toujours à la recherche de la cicatrice la moins apparente possible, il s'est attaché à faire le choix de la meilleure technique en fonction des différentes lésions pariétales observées ». (Dufourmentel)

L'ouvrage d'Elbaz et Flageul, écrit en collaboration avec J.C. Dardour, V. Mitz, A. Simkoff, H. Veau et L. Zumer, est divisé en douze chapitres: 1- Pourquoi les plasties abdominales; 2- Les différents tableaux cliniques; 3- La paroi abdominale et l'anatomie de la silhouette; 4- Essai de classification des lésions de la paroi abdominale; 5- Vascularisation et innervation de la paroi abdominale; 6- Propriétés mécaniques et vieillissement de la paroi abdominale; 7- Les techniques opératoires; 8- Problèmes posés à l'anesthésiologiste au cours des abdominoplasties; 9- Problèmes posés par les grandes éventrations; 10- Description de l'intervention type; 11- Les complications éventuelles et 12- Les indications et les résultats.

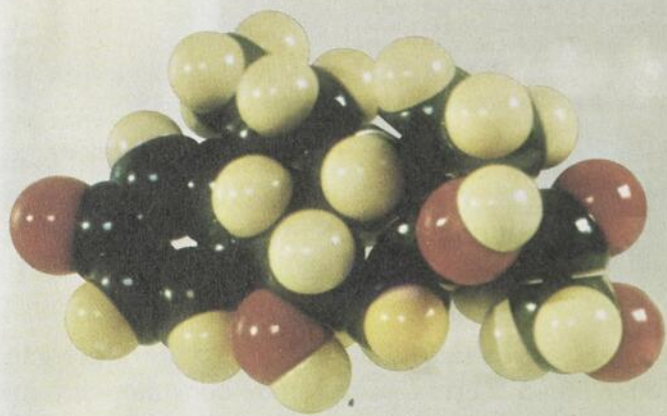
L'ouvrage de 118 pages comporte une bibliographie de 198 références et 103 figures. Il est imprimé sur papier glacé avec caractères très lisibles. Le texte et les illustrations portent à la lecture. Ce volume ne peut que rendre de précieux services.

Le volume d'Elbaz et Flageul sur la chirurgie plastique de l'abdomen comble une lacune; un travail de synthèse s'imposait, car jusqu'à maintenant il semble que ce sujet n'ait été « l'objet que de publications isolées ».

Il ne fait aucun doute que cet excellent ouvrage aidera aisément à la formation des chirurgiens plastiques soucieux de compléter leur répertoire de techniques.

Edouard DESJARDINS

Upjohn - une tradition d'excellence



Depuis plus de 80 ans Upjohn se consacre à la recherche et à la mise au point de produits pharmaceutiques de qualité. Grâce à ses ressources humaines et scientifiques elle mène le pas dans le domaine des antibiotiques, des stéroïdes, et plus récemment dans celui des prostaglandines.

Aux quatre coins du globe, plus de 13,000 personnes oeuvrent pour maintenir la qualité des médicaments et des services de santé Upjohn et contribuent à la lutte que mène l'homme pour prolonger la vie et en améliorer la qualité.

Upjohn

LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
865 YORK MILLS ROAD, DON MILLS, ONTARIO

AGIM

741 CF 73614



L'HÔPITAL SAINT-LUC EN 1977

Je désire d'abord manifester notre sentiment de reconnaissance pour l'invitation faite par l'*Union Médicale du Canada* de préparer un numéro bâti exclusivement avec la collaboration du personnel médical de l'hôpital Saint-Luc.

Se souvenir et comprendre

La génération des plus de quarante ans se souvient sans doute de la réputation de l'hôpital Saint-Luc, longtemps orienté vers les déshérités et les marginaux de la société. À partir de cette réputation, des hommes dynamiques et décidés se sont rassemblés pour faire de Saint-Luc un établissement qui, d'une part, sache conserver sa simplicité de contact avec les laissés-pour-compte et, d'autre part, accentue de façon remarquable la qualité scientifique de ses services.

Cette évolution de Saint-Luc n'est pas le fruit du hasard. De tels changements dans un établissement hospitalier n'arrivent pas d'eux-mêmes; ils sont faits par des hommes. De même, l'hôpital Saint-Luc de demain se bâtit par des hommes dont plusieurs contribuent à la présente édition.

Aujourd'hui, l'hôpital Saint-Luc joue un rôle important dans le domaine des soins, de l'enseignement et de la recherche. Sa nouvelle vocation en santé communautaire élargira encore l'éventail de ses services et de ses préoccupations.

L'Hôpital au carrefour des forces sociales

L'hôpital est au carrefour des forces en présence dans la société. Ainsi, l'hôpital vit déjà le conflit engendré par la centralisation gouvernementale d'une part et, d'autre part, le sentiment d'appartenance et le besoin d'action localisée. L'hôpital est un milieu où l'on vit l'opposition entre, d'une part, l'approche systémique et la planification et, d'autre part, l'approche clinique, individuelle et concrète.

D'autres éléments de tension sont ressentis chaque jour à l'hôpital. Par exemple, on y vit concrètement le problème d'équilibrer les soins et les traitements d'une part et, d'autre part, la santé communautaire axée sur la prévention, le contrôle, le dépistage, l'éducation sanitaire, etc. Plus cruellement, l'hôpital incarne le tiraillement quotidien entre l'économique et le médical, entre le technocratique et le communautaire, entre le réel et l'idéal.

L'ensemble de ces tensions vécues en milieu hospitalier rend tout équilibre fort instable. Si cette évolution inquiète, il n'en demeure pas moins que la seule attitude positive consiste en une saine adaptation à ces réalités. L'isolement ou le défaitisme n'a pas sa place en milieu hospitalier.

L'adaptation par l'unité

Plaider l'adaptation ne signifie pas favoriser la réaction passive. S'adapter ne consiste ni à copier ni à bouder. Au contraire, s'adapter suppose qu'on accepte, à la fois, d'être influencé et d'influencer. S'adapter implique donc de s'engager personnellement. Et cette adaptation ne peut réussir qu'avec et par les hommes qui vivent les tensions décrites ci-dessus.

La meilleure garantie qu'une institution a de s'adapter est que les hommes dans l'action acceptent de s'expliquer. À cet égard, il importe au plus haut point d'assurer l'interaction entre la gestion et la médecine. Il est vital, pour un hôpital, que gestionnaires et médecins s'informent, s'acceptent et s'entraident pour comprendre leur milieu et agir sur son environnement.

Je veux bien reconnaître ici que, règle générale, la gestion a, au plan scientifique, à se rehausser au niveau de la qualité scientifique de la profession médicale. Par ailleurs, les médecins doivent accepter que les gestionnaires ne sont pas des ennemis de la médecine, mais des associés à une oeuvre commune. Ces associés sont certes différents du groupe médical, mais un souci commun doit animer les deux groupes: le meilleur usage des ressources mises à la disposition de la population qu'ils servent.

Nombre de défis affrontent à la fois médecins et gestionnaires; parmi les plus évidents, nommons les suivants:

a) La clientèle de l'hôpital n'est plus composée de clients privés ou de pauvres assistés, mais d'une population assurée et généralement consciente de ses droits. Une conséquence concrète est que, face aux différentes revendications, observations et plaintes, le personnel médical et hospitalier doit faire preuve d'une sensibilité accrue et développer une attitude plus « égalitaire » et aussi plus soucieuse d'informer la population des limites de son action et de ses propres problèmes.

b) Il faut bien, en outre, prendre conscience que l'hôpital, à cause de sa complexité et de son coût, devra se consacrer de plus en plus aux problèmes les plus lourds. Ainsi, il n'est pas tolérable de voir des cancéreux ou des accidentés du travail attendre des mois avant d'être hospitalisés quand, dans le même milieu, d'autres patients sont hospitalisés rapidement et pour des actions thérapeutiques requises, quoique superficielles par comparaison. Le Conseil des médecins et dentistes d'un établissement et l'administration ont alors la lourde responsabilité d'adapter leurs ressources et leurs politiques aux priorités réelles de la population.

c) L'adaptation aux besoins prioritaires de la population ne peut se réaliser, surtout en zone métropolitaine, autrement que par une collaboration non seulement entre hôpitaux, mais aussi entre les divers types d'établissements. Il faudra que de plus en plus de médecins s'intéressent à ce type de coopération entre établissements. Leur présence et leur participation active aux efforts de collaboration entre établissements constituent une urgence.

CONCLUSION

Si les préoccupations décrites ci-dessus semblent loin du contenu des autres pages du présent numéro, c'est mal comprendre l'imbrication de l'activité médico-hospitalière. Les informations médicales ou les succès rapportés ci-après reposent non seulement sur le dévouement et la compétence, mais aussi sur la collaboration.

Il est heureux, qu'à l'hôpital Saint-Luc, il existe un climat d'étroite compréhension; il favorise l'établissement clair des priorités, le respect de chacun et le travail d'équipe dont les pages qui suivent démontrent l'utilité.

Jean-Claude DESCHÊNES
Directeur général
Hôpital Saint-Luc

éditorial

L'ÉVOLUTION HOSPITALIÈRE EN 1977

Le présent numéro de l'Union Médicale du Canada est la contribution majeure des médecins du Centre hospitalier Saint-Luc. Les auteurs proviennent de tous les départements hospitaliers et la variété des articles témoigne de la vaste étendue des

intérêts du milieu; la collaboration étroite des services et des départements y est évidente.

Il y a quelques années à peine, l'hôpital Saint-Luc n'était considéré que comme hôpital de quartier; l'hôpital Saint-Luc d'aujourd'hui est un hôpital de soins surspécialisés, pour court séjour, dans le contexte d'une médecine universitaire. Il n'a aucune prétention particulière, sauf celle de favoriser une médecine d'excellence dans autant de domaines que faire se peut. Les charges que nous impose la Faculté, les étudiants qu'elle nous dirige, nous ont obligés à prendre au sérieux une vocation que, d'ailleurs, l'administration et le C.M.D. favorisent pleinement. La responsabilité qui est la nôtre n'a été rendue possible que par les efforts conjugués et soutenus de l'administration hospitalière, des médecins, des autorités universitaires et gouvernementales.

Le jeu, cependant, risque d'être faussé. La pratique de la médecine a subi de profondes modifications à cause d'une société dont les concepts sont en constante évolution, une évolution parfois brutalement agressive. Certains changements étaient définitivement souhaitables et nous ne pouvons qu'applaudir, par exemple, au fait que les patients hospitalisés maintenant présentent des lésions pathologiques sérieuses nécessitant beaucoup plus les soins très sophistiqués que nos multiples équipes peuvent offrir en milieu hospitalier. Alors que des traitements de plus en plus audacieux s'adressent à des patients dont les maladies étaient à peine accessibles, il y a quelques années, et que, d'autre part, les soins sont de plus en plus disponibles à notre société, une modification est rapidement apparue et s'est installée: nous n'avons plus le même attachement, les mêmes obligations, le même respect vis-à-vis les « vieux ».

Cette évolution multiple crée aujourd'hui une situation périlleuse pour une médecine qui, tout en se voulant globale et humaine, désire quand même demeurer hautement scientifique: on peut même craindre une dévalorisation difficilement réversible, si des solutions radicales ne sont pas trouvées pour corriger la situation qui dans le contexte actuel ne peut que s'aggraver. Les hôpitaux d'enseignement (c'est-à-dire dans les faits, les plus grands hôpitaux) se sont vu imposer un quota de malades à « long terme », comme solution d'urgence à un impératif social évident. Nous craignons cependant que cette solution devienne permanente et que, même, le problème des « long terme » croissant et n'étant pas ou peu réglé, l'on récidive. Une telle solution facile, au détriment des malades en phase aiguë ou à diagnostic complexe, stériliserait de plus en plus nos milieux hospitaliers d'enseignement, car, si ces établissements doivent maintenir un niveau scientifique très élevé, et il y a lieu de l'exiger, leurs obligations d'enseignement commandent un éventail et une masse variée de malades qui risque facilement de devenir insuffisante, faute de places. Cette situation n'est ni particulière à Saint-Luc, ni réservée aux seuls hôpitaux d'enseignement; elle nous frappe peut-être plus durement, comme les autres mesures restrictives actuelles, car Saint-Luc n'avait sûrement pas encore atteint la « vitesse de croisière » qui est le propre des institutions plus « âgées ».

Nous devons prendre conscience de ce grave danger. Le risque est très réel et l'on doit unir nos efforts pour trouver une solution stable et permanente au problème du nombre croissant des vieillards et des « long terme ».

Nous formulons le voeu qu'après avoir opté pour une solution immédiate et nécessaire — mais somme toute superficielle — nous trouvions la réponse qui permette d'autres écrits, qui témoignent d'une médecine scientifique, évolutive et centrée sur l'homme.

Pierre PESANT.

recherches cliniques

MODE D'ACTION DE L'ALCOOL SUR LA BIOTRANSFORMATION MICROSOMIALE HÉPATIQUE DES XÉNOBIOTIQUES

Jean-Gil JOLY¹

L'intérêt grandissant porté à la recherche sur les interactions entre les métabolismes de l'alcool et des xénobiotiques n'est pas étranger à l'importance croissante de l'alcoolisme, de la consommation de drogues licites et illicites et des désastres écologiques dans les sociétés postindustrielles. Les nombreux travaux portant sur la biotransformation des médicaments et sur le métabolisme de l'alcool nous permettent une compréhension encore imparfaite mais sans cesse plus précise des mécanismes 1) de tolérance croisée à l'alcool et à certaines drogues, 2) de potentialisation de l'hépatotoxicité à divers agents par l'ingestion chronique d'alcool, 3) de tolérance à l'alcool dans l'alcoolisme et 4) de potentialisation par l'alcool de l'effet de divers médicaments.

MÉTABOLISME HÉPATIQUE DES XÉNOBIOTIQUES: SITES ET MÉCANISMES DE BIOTRANSFORMATION

Le foie est de tous les organes celui dont la masse est la plus importante. Il sert de très nombreuses fonctions. Il est à la fois un organe d'entreposage, de transformation et de distribution de toute substance ingérée par voie digestive. Il retient et transforme, pour en permettre l'excrétion, la plupart des xénobiotiques. Leur métabolisme fait appel à un nombre limité de réactions: oxydation ou réduction ou hydrolyse (phase 1) et conjugaison (phase 2).

Les oxydations représentent les réactions les plus fréquentes de la première phase de biotransformation. Les réactions de conjugaison qui constituent la seconde phase réalisent l'addition à la molécule oxydée d'acide glucuronique, de glycine ou de glutathion rendant à peu près toujours biologiquement inactif le xénobiotique¹. L'organisme se débarrasse ainsi des substances étrangères liposolubles (non polaires) en les rendant hydrosolubles (polaires) ce qui en facilite ainsi l'excrétion biliaire et/ou urinaire.

Les enzymes d'oxydation de l'hépatocyte exercent une activité catalytique envers de nombreux

substrats endogènes: hormones stéroïdiennes, cholestérol, acides biliaires et acides gras. Ce sont les mêmes systèmes enzymatiques qui servent à la biotransformation des xénobiotiques. Ces enzymes sont contenues dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes. Cet organite intracellulaire se compose d'un réseau de tubules dont les parois (membranes) sont tapissées de ribosomes (réticulum endoplasmique granulaire) ou en sont démunies (réticulum endoplasmique lisse). L'isolement de ces organites est réalisable après homogénéisation du foie. L'homogénéisation a comme conséquence de rompre le réseau tubulaire qui se reforme aussitôt en vésicules de plus petites dimensions que l'on peut recueillir par ultracentrifugation grâce à leurs caractéristiques de sédimentation. Ces particules sont recueillies après centrifugation d'un surnageant libéré des débris cellulaires, noyaux et mitochondries plus denses (surnageant postmitochondrial). Une centrifugation à $105,000 \times g \times 30 \text{ min}$ du surnageant postmitochondrial permet de recueillir un culot riche en particules appelées « microsomes » qui représentent en grande partie des vésicules originant du réticulum endoplasmique. Les microsomes sont donc un artéfact utilisé pour étudier *in vitro* la composition et diverses fonctions du réticulum endoplasmique, comme par exemple les réactions d'oxydation des xénobiotiques *in vivo*. Ainsi, « microsomes » et réticulum endoplasmique sont-ils souvent confondus.

Les enzymes d'oxydation partagent une chaîne microsomiale de transport d'électrons qui requiert trois composantes essentielles: le cytochrome P-450, la NADPH-cytochrome P-450 réductase et une fraction lipidique dont le principe actif est la phosphatidylcholine²⁻³. Ces trois composantes furent isolées par des techniques de précipitation, d'adsorption et de chromatographie sur colonne en présence de détergents⁴, après solubilisation des microsomes à l'aide de cholate de Na et de désoxycholate de Na. Leur isolement et leur purification a permis de caractériser chaque composante, de reconstituer *in vitro* de nombreux systèmes d'oxydation des médicaments et de déterminer l'importance relative de chaque composante du système microsomial de transport d'électrons⁵.

¹ Professeur agrégé de recherche, Service d'hépatologie, Département de médecine et Centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.

Tirés à part: docteur J.-G. Joly, hôpital Saint-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal, Qué. H2X 3J4.

Ce système à trois composantes essentielles requiert de l'oxygène (O_2) et le cofacteur NADPH. L'enzyme NADPH-cytochrome P-450 réductase (réductase) tire son nom du fait qu'elle permet le transfert d'électrons du cofacteur NADPH à l'enzyme cytochrome P-450 lié au substrat (xénobiotique) et à l'oxygène (O_2). Ce transfert d'électrons permet la réaction d'oxydation qui libère le substrat (xénobiotique) oxydé, plus polaire (Fig. 1). Une

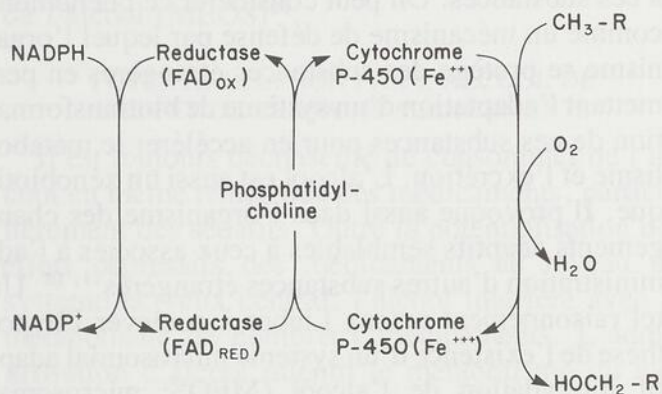


Fig. 1 — La drogue R-CH₃ est hydrolysée en R-CH₂OH et devient ainsi plus hydrosoluble. Cette réaction est permise par le transfert d'électrons du cofacteur NADPH au cytochrome P-450 (Fe⁺⁺⁺) à l'aide de la flavoprotéine réductase (ou NADPH-cytochrome P-450 réductase). La phosphatidylcholine est requise pour cette réaction mais son mode d'action est mal connu.

caractéristique de ce système microsomial de biotransformation des xénobiotiques est sa capacité d'adaptation. Certains xénobiotiques (phénobarbital, méthylcholanthrène, benzoflavone, benzpyrène, spironolactone, pregnenolone 16 α carbonitrile, tetrachlorodibenzodioxin) lorsque administrés accélèrent le métabolisme de certains xénobiotiques et sont alors appelés agents inducteurs. Il est permis d'interpréter un tel phénomène comme une réaction de défense par laquelle l'organisme répond à une agression en se dotant d'une capacité accrue de biotransformation et d'excrétion de substances qui lui sont étrangères. Ce phénomène d'adaptation s'accompagne, à des degrés divers, d'une prolifération du réticulum endoplasmique lisse, d'une augmentation du contenu de ses membranes en cytochrome P-450, en réductase et en phospholipides, les trois composantes essentielles du système microsomial de biotransformation. Ce terme « induction » désigne communément ce phénomène adaptatif car il repose probablement le plus souvent sur une augmentation de synthèse des enzymes microsomiales d'oxydation⁶.

L'emploi d'agents inducteurs divers et la reconstitution *in vitro* des systèmes de biotransformation des xénobiotiques après solubilisation des microsomes et purification des composantes essentielles de ce

système a permis de reconnaître le cytochrome P-450 comme l'enzyme-clef du système. Plusieurs espèces de cytochrome P-450 permettent d'expliquer les différences dans le métabolisme des xénobiotiques liées à l'espèce, la race, à l'âge, au sexe et à l'organe étudiés⁴. L'existence de plus d'une espèce de cytochrome P-450 permet aussi de comprendre pourquoi l'administration d'un xénobiotique favorise l'accélération du métabolisme d'une famille de substances différente de celle dont le métabolisme est stimulé par l'administration d'un autre xénobiotique.

Si l'induction peut être considérée comme un phénomène adaptatif bénéfique lorsqu'il permet de débarrasser plus rapidement l'organisme d'une substance étrangère, il peut avoir néanmoins des effets nocifs. Si la biotransformation d'un substrat donne naissance à une famille de métabolites toxiques pour l'hépatocyte, l'induction par un agent inducteur, en augmentant la capacité de biotransformation d'un tel substrat, mènera à une production accrue de métabolites toxiques et permettra d'exagérer le phénomène d'hépatotoxicité. Ce phénomène est illustré par l'exagération de l'hépatotoxicité à l'acétaminophène par le phénobarbital⁷. Des situations similaires prévalent aussi pour l'hépatotoxicité aux monomères de chlorure de vinyle⁸, au furosémide⁹ et à l'isoniazide^{10, 7}.

TOLÉRANCE CROISÉE ENTRE ALCOOL ET DROGUES ASSOCIÉE À L'INGESTION CHRONIQUE D'ALCOOL

La pratique clinique nous enseigne que l'alcoolique, lorsque sobre, est souvent résistant à l'effet sédatif de médicaments qui à même dose, ont un effet marqué chez le non-alcoolique. La seule explication d'un tel phénomène fut pendant longtemps que l'ingestion chronique d'alcool modifiait le seuil de réponse du système nerveux central. Sans nier l'existence d'un tel phénomène, l'existence d'une tolérance métabolique est maintenant connue. L'administration chronique d'alcool, si elle modifie la capacité de réponse de l'organe cible à une concentration d'une drogue, s'accompagne aussi de changements biologiques dont l'effet net est la diminution des concentrations plasmatiques et tissulaires due à l'accélération du métabolisme de cette drogue. L'alcool, comme de nombreux xénobiotiques précités, est un agent inducteur.

L'administration chronique d'alcool entraîne une prolifération du réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes¹¹ vérifiable biochimiquement par la mesure des masses protéique et phospholipidique toutes deux augmentées dans la sous-fraction microsomial lisse¹². Très tôt, cette observation fut renforcée par la constatation que l'administration chronique d'alcool

s'accompagnait d'un accroissement de l'activité de nombreuses enzymes de détoxification¹³ particulièrement dans le réticulum endoplasmique lisse¹⁴. L'augmentation préférentielle dans le réticulum lisse du contenu et de l'activité des trois composantes essentielles au métabolisme microsomial des médicaments, cytochrome P-450, réductase et phospholipides, permet d'expliquer l'accroissement d'activité *in vitro* des enzymes de détoxification. Il est intéressant d'observer que le degré d'induction obtenu par l'administration d'alcool dépend de facteurs nutritionnels, comme par exemple le contenu en graisses du régime¹⁵. La signification d'une telle observation demeure à ce jour imparfaitement connue.

L'accroissement d'activité *in vitro* d'enzymes microsomiales hépatiques s'accompagne d'une accélération de la disparition de divers médicaments du plasma et de l'animal entier, indiquant le rôle prépondérant de l'accroissement de la biotransformation dans l'effet observé. Ces observations recueillies chez l'animal expérimental se retrouvent aussi chez l'humain, alcoolique ou non alcoolique, qui en période de sobriété, métabolise encore plus rapidement le méprobamate¹⁶. Il fut démontré, dans des conditions expérimentales cependant moins rigoureuses, que l'alcoolique non intoxiqué métabolisait plus rapidement que le non alcoolique d'autres médicaments^{17, 18}.

L'alcool, nous l'avons vu, est un agent inducteur. Il est possible, comme c'est le cas avec le phénobarbital, qu'il exagère l'hépatotoxicité de certains agents en soi non toxiques mais dont les métabolites sont hépatotoxiques. Il fut démontré que l'hépatotoxicité au tétrachlorure de carbone (CCl₄), imputable aux radicaux libres produits par la chaîne microsomiale de transport d'électrons cytochrome P-450 dépendante, était exagérée par l'administration chronique d'alcool¹⁹. Des travaux sont en cours afin de connaître l'effet de l'alcool sur l'hépatotoxicité associée à d'autres drogues. Une telle hypothèse possède de fortes chances d'être vérifiable à la lueur de la découverte récente de l'induction préférentielle par l'alcool, d'une espèce de cytochrome P-450 particulièrement active en présence de substrats tel l'aniline²⁰. Nous avons mentionné l'existence de multiples formes de cytochrome P-450. Les inducteurs, phénobarbital, méthylcholanthrène et alcool, induisent l'apparition dans les microsomes de foie de rats de formes de cytochromes P-450 différentes par leurs propriétés spectrales mais aussi catalytiques²¹. L'existence d'une forme de cytochrome P-450 induite préférentiellement par l'alcool pourrait être reliée au phénomène de tolérance à l'alcool de l'alcoolique.

TOLÉRANCE À L'ALCOOL ASSOCIÉE À L'INGESTION CHRONIQUE D'ALCOOL.

Tout individu qui consomme régulièrement des boissons alcooliques acquiert une tolérance à l'alcool qui jusqu'à récemment était uniquement expliquée par des modifications de la sensibilité à l'alcool du système nerveux central. L'accélération du métabolisme de médicaments psychotropes est démontrée et permet aussi d'expliquer en partie la tolérance à ces substances. On peut considérer ce phénomène comme un mécanisme de défense par lequel l'organisme se protège des substances étrangères en permettant l'adaptation d'un système de biotransformation de ces substances pour en accélérer le métabolisme et l'excrétion. L'alcool est aussi un xénobiotique. Il provoque aussi dans l'organisme des changements adaptatifs semblables à ceux associés à l'administration d'autres substances étrangères^{11, 13}. Un tel raisonnement amena Lieber à soulever l'hypothèse de l'existence d'un système microsomial adaptatif d'oxydation de l'alcool (MEOS: microsomal ethanol oxidizing system).

En 1968, Lieber et DeCarli²² démontrèrent l'existence *in vitro* d'un tel système qui partageait plusieurs propriétés du système microsomial de biotransformation des drogues, entre autres celles d'être adaptatif, de requérir le cofacteur NADPH et de l'O₂ et d'être, en partie du moins, inhibé par le monoxyde de carbone (CO)²³. La mise de l'avant de cette hypothèse provoqua un nombre remarquable de travaux. Les détracteurs de l'hypothèse contestèrent d'abord l'existence même du MEOS. Devant l'accumulation des évidences en faveur de son existence, ils en vinrent ensuite à en contester la nature biochimique. Maintenant que le système a été purifié et reconstitué²⁴, les objections maintenant soulevées mettent en question le rôle du MEOS *in vivo*.

L'administration chronique d'alcool s'accompagne d'une accélération de la clearance de l'alcool chez l'animal expérimental et chez l'homme¹⁶. Cette accélération de la clearance de l'éthanol est probablement imputable à l'augmentation de l'activité du système MEOS car les deux autres systèmes enzymatiques capables d'oxyder l'éthanol dans le foie, l'ADH et la catalase, ne montrent pas de capacité adaptative. La démonstration en fut faite par des travaux où l'oxydation d'éthanol par des hépatocytes isolés de foies de rats ayant reçu de l'alcool chroniquement fut comparée à celle observée en présence d'hépatocytes isolés de rats contrôles²⁵. Le degré d'oxydation de l'alcool était plus important en augmentant la concentration d'éthanol de 10 mM à 30 mM, permettant ainsi de saturer le système MEOS dont le K_m est de 7 - 10mM. À ces concentra-

tions, l'ADH, avec un Km de 0.5 - 2 mM est déjà saturée. Ce phénomène d'accroissement d'activité par des concentrations d'éthanol permettant de saturer le MEOS était aussi plus marqué avec les hépatocytes de rats pré-traités par l'alcool, où le système MEOS est dit induit. Des inhibiteurs de l'ADH et de la catalase ne permettent pas de faire disparaître ce phénomène. La tolérance à l'alcool de l'alcoolique est donc, tout au moins en partie, expliquée par l'adaptation d'un système microsomial d'oxydation de l'alcool (MEOS)²⁴.

POTENTIALISATION PAR L'ALCOOL DE L'EFFET DE CERTAINS MÉDICAMENTS

Il est toujours déconseillé de consommer de l'alcool en même temps que des médicaments, particulièrement des sédatifs. Outre la potentialisation des effets dépressifs des médicaments au niveau du système nerveux central, l'alcool interfère avec le métabolisme de nombreux médicaments. L'administration d'alcool ralentit le métabolisme du méprobamate et du pentobarbital *in vivo* chez l'humain et chez l'animal expérimental. L'éthanol ajouté à des tranches de foie de rat ralentit la biotransformation du méprobamate *in vitro*. L'alcool, *in vitro*, inhibe plusieurs réactions de biotransformation des drogues par des microsomes de foie^{26, 27}. Il appert donc que le ralentissement par l'alcool du métabolisme des médicaments se fasse au niveau du foie et plus particulièrement au niveau du réticulum endoplasmique (microsomial).

L'existence d'un système microsomial d'oxydation de l'alcool partageant de nombreuses propriétés avec le système d'oxydation des drogues permet de prédire un certain degré d'interférence entre l'alcool et les drogues pour leur métabolisme lorsque ingérés simultanément. Le système reconstitué d'oxydation des xénobiotiques est lui-même capable d'oxyder l'éthanol. La présence d'alcool dans le foie permet, comme nous l'avons vu, de ralentir le métabolisme des xénobiotiques.

Nous comprenons maintenant que si l'alcool et un médicament sont ingérés en même temps, ces deux xénobiotiques interféreront avec leur métabolisme respectif menant à des concentrations sériques et tissulaires plus élevées et à un effet thérapeutique accru tendant à rejoindre le seuil de toxicité. Dans le cas des sédatifs, l'effet neurotrope de l'éthanol sera de plus synergique.

CONCLUSIONS

Ces notions nous permettent de comprendre qu'il peut être difficile d'atteindre chez l'alcoolique, lorsque sobre, des niveaux thérapeutiques désirés avec des médicaments aussi variés que les anticoagulants

oraux, les anticonvulsivants, l'isoniazide, le tolbutamide, des barbituriques et certains sédatifs. Nous comprenons aussi qu'à l'inverse, le seuil de toxicité de ces médicaments puisse être facilement atteint lors de l'ingestion d'alcool. Ce qui souligne l'importance en clinique humaine de bien connaître les habitudes des patients auxquels sont administrées des drogues dont l'effet thérapeutique doit être atteint mais dont l'effet toxique peut être léthal.

La connaissance des mécanismes d'action de l'alcool sur la biotransformation des xénobiotiques mènera possiblement à la compréhension de certains phénomènes d'hépatotoxicité mal connus à ce jour et peut-être reliés à la biotransformation exagérée de substances dont les métabolites sont hépatotoxiques.

Puisque la chaîne microsomial de transport d'électrons est aussi responsable du métabolisme de substrats endogènes, encore non identifiés pour plusieurs, la recherche du rôle de l'alcool sur la biotransformation de nombre de ces substrats mènera peut-être à la compréhension et peut-être au contrôle de certains effets biologiques de la consommation chronique abusive d'alcool.

Résumé

Des phénomènes de tolérance croisée, de tolérance à l'alcool et de potentialisation de l'action de certaines drogues accompagnent l'alcoolisme. Les deux premiers types d'effets sont reliés à des changements « adaptifs » secondaires à l'administration chronique d'alcool, changements encore présents pour un certain temps, en période d'abstinence. Le troisième type d'effet ne nécessite pas la présence de changements adaptifs et se retrouve en période d'intoxication alcoolique. Les changements dits « adaptifs » se réfèrent à l'effet généralement bénéfique qui les accompagne, soit la disparition plus rapide de l'organisme d'une substance qui lui est étrangère (xénobiotique). Le substratum morphologique de ces changements est la prolifération du réticulum endoplasmique lisse (REL) de l'hépatocyte. Cette prolifération, visible en microscopie électronique, est vérifiable biochimiquement et s'accompagne d'une augmentation du contenu dans le REL des composantes essentielles à la biotransformation hépatique des xénobiotiques: le cytochrome P-450, la NADPH-cytochrome P-450 réductase et les phospholipides. L'activité des enzymes microsomialles de biotransformation des xénobiotiques est ainsi stimulée, ce qui explique, du moins en partie, l'accélération du métabolisme des médicaments suite à l'administration chronique d'alcool. En plus d'une augmentation du contenu en cytochrome P-450, l'administration chronique d'alcool mène à la production d'une espèce particulière de cytochrome

P-450 permettant de métaboliser préférentiellement certains xénobiotiques. De tels changements sont probablement reliés à l'augmentation d'activité, après ingestion chronique d'alcool, d'un système microsomial d'oxydation de l'alcool (MEOS) permettant d'expliquer, du moins en partie, la tolérance à l'alcool de l'alcoolique. Des propriétés communes aux systèmes microsomaux de biotransformation des xénobiotiques et au système d'oxydation microsomial des alcools permet enfin de comprendre comment l'alcool peut potentialiser l'action de certains xénobiotiques en ralentissant la biotransformation.

Summary

Cross tolerance between drugs and ethanol, increased tolerance to ethanol and potentiation of the action of certain drugs by ethanol are associated with alcoholism. The first two phenomena are related to adaptive changes secondary to chronic ethanol administration. These changes remain for a certain period of time during abstinence from alcohol. The third type of effect does not require the same adaptive changes and is only found during inebriation. Adaptive changes refer to the usually beneficial effect of a more rapid disposal of exogenous substances (xenobiotics). Their morphological basis is the proliferation of the smooth endoplasmic reticulum of the hepatocytes seen in electronic microscopy. This has been verified with biochemical means: the protein and phospholipid mass of smooth microsome is increased by ethanol. The *in vitro* activity of many microsomal drug metabolizing enzymes is also increased by ethanol. This is related to increases in cytochrome P-450 content, NADPH-cytochrome P-450 reductase activity and phospholipid content of smooth microsomes. The enhancement of drug metabolizing enzyme activity explains, at least in part, the acceleration of drug biotransformation after chronic ethanol administration. In addition to an increase in cytochrome P-450 content, chronic ethanol feeding leads to the appearance in microsomes of a form of cytochrome P-450 with a substrate specificity different from that of cytochromes P-450 of animals treated with phenobarbital or methylcholanthrene. This observation may be related to the increase in activity of a microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) responsible, at least in part, for the increased tolerance to ethanol observed after its chronic administration. Properties shared by microsomal drug metabolizing enzymes and the MEOS may help in the understanding of the ethanol potentiation of the action of certain xenobiotics related to a reduction of their biotransformation.

BIBLIOGRAPHIE

- Kappas, A. et Alvarès, A.P. : How the liver metabolizes foreign substances. *Scient. Amer.*, **6** : 22-31, 1975.
- Lu, A.Y.H., Junk, K.W. et Coon, M.J. : Resolution of the cytochrome P-450 ω -hydroxylation system of liver microsomes into three components. *J. Biol. Chem.* **244** : 3714-3721, 1969.
- Lu, A.Y.H., Strobel, H.W. et Coon, M.J. : Properties of a solubilized form of the cytochrome P-450-containing mixed function oxidase of liver microsomes. *Mol. Pharmacol.*, **6** : 213-220, 1970.
- Lu, A.Y.H. et Levin, W. : The resolution and reconstitution of the liver microsomal hydroxylation system. *Biochim. Biophys. Acta*, **344** : 205-240, 1974.
- Lu, A.Y.H. : Liver microsomal drug-metabolizing enzyme system: functional components and their properties. *Fed. Proc.*, **35** : 2460-2463, 1976.
- Kupfer, D. : Enzyme induction by drugs. *Bioscience*, **20** : 705-709, 1970.
- Mitchell, J.R. et Jollows, D.J. : Metabolic activation of drugs to toxic substances. *Gastroenterology*, **68** : 392-410, 1975.
- Kappus, H., Bolt, H.M., Buchter, A. et Bolt, W. : Rat liver microsomes catalyze covalent binding of 14 C-vinyl chloride to macromolecules. *Nature*, **257** : 134-135, 1975.
- Wirth, P.J., Bettis, C.J. et Nelson, W.L. : Microsomal metabolism of furosemide. Evidence for the nature of the reactive intermediate involved in covalent binding. *Mol. Pharmacol.*, **12** : 759-768, 1976.
- Nelson, S.D., Mitchell, J.R., Timbrell, J.A., Snodgrass, W.R. et Corcoran, G.B. III : Isoniazid and Iproniazid: activation of metabolites to toxic intermediates in man and rat. *Science*, **193** : 901-903, 1976.
- Iseri, O.A., Lieber, C.S. et Gottlieb, L.S. : The ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion. *Am. J. Pathol.*, **48** : 535-555, 1966.
- Ishii, H., Joly, J.G. et Lieber, C.S. : Effect of ethanol on the amount and enzyme activities of hepatic rough and smooth microsomal membranes. *Biochim. Biophys. Acta*, **291** : 411-420, 1973.
- Rubin, E., Hutterer, F. et Lieber, C.S. : Ethanol increases hepatic smooth endoplasmic reticulum and drug metabolizing enzymes. *Science*, **159** : 1469-1470, 1968.
- Joly, J.G., Ishii, H., Teschke, R., Hasumura, Y. et Lieber, C.S. : Effect of chronic ethanol feeding on the activities and submicrosomal distribution of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-cytochrome P-450 reductase and the demethylases for aminopyrine and ethylmorphine. *Biochem. Pharmacol.*, **22** : 1532-1535, 1973.
- Joly, J.G. et Héту, C. : Effect of chronic ethanol administration in the rat: relative dependency on dietary lipids. I. Induction of hepatic drug metabolizing enzymes *in vitro*. *Biochem. Pharmacol.*, **24** : 1475-1480, 1975.
- Misra, P.S., Lefebvre, A., Ishii, H., Rubin, E. et Lieber, C.S. : Increases of ethanol, meprobamate and pentobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and in rats. *Am. J. Med.*, **51** : 346-351, 1971.
- Kater, R.M.H., Roggin, G., Tobon, F., Zerve, P. et Iber, F.L. : Increased rate of clearance of drugs from the circulation of alcoholics. *Am. J. Med. Sci.*, **258** : 35-39, 1969.
- Shah, M.N., Clancy, B.A. et Iber, F.L. : Comparison of blood clearance of ethanol and tolbutamide and the activity of hepatic ethanol-oxidizing and drug metabolizing enzymes in chronic alcoholic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, **25** : 135-139, 1972.
- Hasumura, Y., Teschke, R. et Lieber, C.S. : Increased carbon tetrachloride hepatotoxicity and its mechanism after chronic ethanol consumption. *Gastroenterology*, **66** : 415-422, 1974.
- Villeneuve, J.-P., Mavrier, P. et Joly, J.-G. : Ethanol-induced cytochrome P-450 : catalytic activity after partial purification. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **70** : 723-728, 1976.
- Joly, J.-G., Villeneuve, J.-P. et Mavrier, P. : Chronic ethanol administration induces a form of cytochrome P-450 with specific spectral and catalytic properties. *Alcoholism*, **1** : 17-20, 1977.
- Lieber, C.S. et De Carli, L.M. : Ethanol oxidation by hepatic microsomes : adaptive increase after ethanol feeding. *Science*, **162** : 917-918, 1968.
- Lieber, C.S. et DeCarli, L.M. : Hepatic microsomal ethanol oxidizing system : *in vitro* characteristics and adaptive properties *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, **245** : 2505-2512, 1970.
- Teschke, R., Matsuzaki, S., Ohnishi, K., DeCarli, B.S. et Lieber, C.S. : Microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) : current status of its characterization and its role. *Alcoholism*, **1** : 7-15, 1977.
- Matsuzaki, S. et Lieber, C.S. : Increases of ADH-dependent and independent ethanol oxidation in isolated hepatocytes of rats fed ethanol chronically. *Fed. Proc.*, **35** : 707, 1976.
- Rubin, E., Gang, H., Misra, P.S. et Lieber, C.S. : Inhibition of drug metabolism by acute ethanol intoxication. A hepatic microsomal mechanism. *Am. J. Med.*, **49** : 801-806, 1970.
- Rubin, E. et Lieber, C.S. : Hepatic microsomal enzymes in man and rat : induction and inhibition by ethanol. *Science*, **162** : 690-691, 1968.

ACTIVATION MÉTABOLIQUE DES HÉPATOTOXINES ET DES CANCÉRIGÈNES: INDUCTION PAR L'ALCOOL ET LES DROGUES

Claude HÉTU, Ph.D.¹

Le système microsomial hépatique de biotransformation des xénobiotiques reposant sur le cytochrome P-450 peut métaboliser, contrairement aux autres enzymes hépatiques et aux enzymes en général, une variété remarquablement étendue de substrats chimiquement très différents : drogues, pesticides, hydrocarbures aliphatiques et aromatiques substitués ou non et composés endogènes tels les acides gras, certains stéroïdes et acides biliaires. Tous ces composés n'ont comme seule propriété commune que celle d'être liposolubles et cette propriété, qui par exemple dans le cas des drogues permet leur accession au site d'action, empêche cependant leur excrétion au niveau rénal. La capacité de ce système d'oxydation de transformer ces composés en dérivés hydrosolubles excrétables en fait pour l'organisme un mécanisme général de défense contre l'agression chimique qui peut se comparer, par analogie, au système immunitaire protégeant celui-ci contre les protéines étrangères. Tout comme ce dernier, il peut aussi être stimulé suite à l'absorption de substances chimiques étrangères et on connaît plus de deux cents composés capables d'induire ce système chez l'animal^{1, 2} et chez l'homme³. Ce phénomène d'induction, caractérisé par une augmentation du contenu hépatique en cytochrome P-450 et par une capacité de biotransformation accrue, a été défini plus en détail dans le précédent article.

Il est toutefois important de noter que l'action de ce système de défense n'est pas toujours avantageuse pour l'organisme, tout comme ne l'est pas toujours celle du système immunitaire. D'ailleurs, certains composés étrangers sont en effet transformés par le système d'oxydation microsomial hépatique en métabolites qui sont parfois plus toxiques que le composé original, alors que par analogie la réponse immunitaire provoque parfois l'allergie et l'anaphylaxie. L'étude intensive dont a fait l'objet, ces dernières années, le système microsomial de biotrans-

formation des xénobiotiques a eu d'ailleurs comme conséquence importante de montrer que ce système était souvent le principal responsable des effets hépatotoxiques et cancérigènes manifestés par de nombreuses substances. Il semble en effet, selon une hypothèse de plus en plus vérifiée, que ces deux effets procèdent d'un mécanisme commun impliquant la biotransformation de ces composés par le système en métabolites électrophiliques instables et hautement réactifs, capables de former dans certaines conditions des liens covalents avec des macromolécules intracellulaires. Ce concept « d'activation métabolique » semble pouvoir expliquer l'effet toxique de nombreuses substances chimiquement très différentes, tel que revu récemment^{4, 5}.

Plusieurs types de réactions catalysées par le cytochrome P-450 ont été impliquées dans la formation de ces métabolites réactifs :

— la N-hydroxylation des amines aromatiques, réaction qui est responsable de l'effet cancérigène de la 2-acétylamino-fluorène, par exemple, et qui semble aussi responsable de l'action hépatotoxique de l'acétaminophène⁵ ;

— la N-hydroxylation des hydrazines, composés souvent hépatotoxiques et cancérigènes et dont la formation et la N-hydroxylation semble impliquée dans l'hépatotoxicité de l'isoniazide et de l'iproniazide⁶ ;

— la désalkylation des alkylnitrosamines, donnant naissance à des radicaux libres hautement instables : à cet égard la N-déméthylation de la diméthyl-nitrosamine fut étroitement reliée à l'effet hautement cancérigène de ce composé et à l'alkylation des acides nucléiques par les radicaux méthyles formés⁵ ;

— la formation d'époxydes, dérivés instables impliqués dans le métabolisme des hydrocarbures aromatiques et responsables des effets cytotoxiques, mutagènes et cancérigènes de nombreux hydrocarbures polycycliques tels que le méthylcholanthène, le benzanthracène et la benzopyrène retrouvée dans la fumée de cigarette et de la toxicité de composés plus simples comme les dérivés halogénés du benzène. Ce phénomène a d'ailleurs été étudié de façon parti-

¹ Département de médecine et Centre de recherches cliniques, Hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.

Tirés à part: docteur Claude Héту, Hôpital Saint-Luc, 1058, St-Denis, Montréal, Qué. H2X 3J4.

culièrement extensive et revu en détails^{7,8}. Il serait aussi responsable de l'hépatocarcinogénicité importante des aflatoxines⁵ et de l'hépatotoxicité du furosémide⁹ ;

— la déhalogénéation des hydrocarbures halogénés, responsable de l'hépatotoxicité d'un composé comme le tétrachlorure de carbone et impliquant probablement la formation de radicaux libres⁵.

Ces différentes réactions catalysées par le système microsomial de biotransformation des xénobiotiques et impliquées dans le métabolisme de substrats souvent très différents ont comme résultat commun de mener à la formation de liaisons covalentes entre les métabolites formés et les protéines et/ou les acides nucléiques des cellules où elles se produisent, un tel phénomène étant mesurable par utilisation de substrats radioactifs. L'importance quantitative de cette liaison covalente, ainsi que son temps d'apparition, ont pu être étroitement reliés à l'apparition et à l'importance des effets cytotoxiques de certains composés à action relativement rapide tels que l'acétaminophène et le furosémide. Le degré de liaison covalente, observé après administration de certaines amines aromatiques, a aussi pu être relié à la susceptibilité du foie à l'effet cancérogène des métabolites

de ces composés. Le nombre d'observations en ce sens s'accroît d'ailleurs très rapidement depuis quelques années⁵.

Il est encore impossible de définir précisément les mécanismes par lesquels ce phénomène de liaison covalente aux macromolécules cellulaires peut être relié aux effets cytotoxiques ou cancérogènes observés suite à l'absorption et à la biotransformation des diverses substances étudiées. L'existence d'un tel phénomène commun à ces deux types d'effets permet toutefois de penser que ces derniers puissent être en relation avec le site où s'effectue cette liaison covalente. De récentes observations ont montré en ce sens que les métabolites toxiques formés à partir de composés hépatotoxiques tels que l'acétaminophène et le furosémide sont tellement réactifs qu'ils se lient aux protéines voisines de leur site de formation, soit le réticulum endoplasmique et que l'on en retrouve que très peu sous forme liée à l'acide désoxyribonucléique (ADN) du noyau cellulaire. Par opposition, les métabolites de certains cancérogènes tels que la 2-acétylamino-fluorène ne causent pas, comme les précédents, de nécrose hépatique aiguë mais se retrouvent en beaucoup plus grande proportion sous forme liée à l'ADN. Il serait ainsi plausible

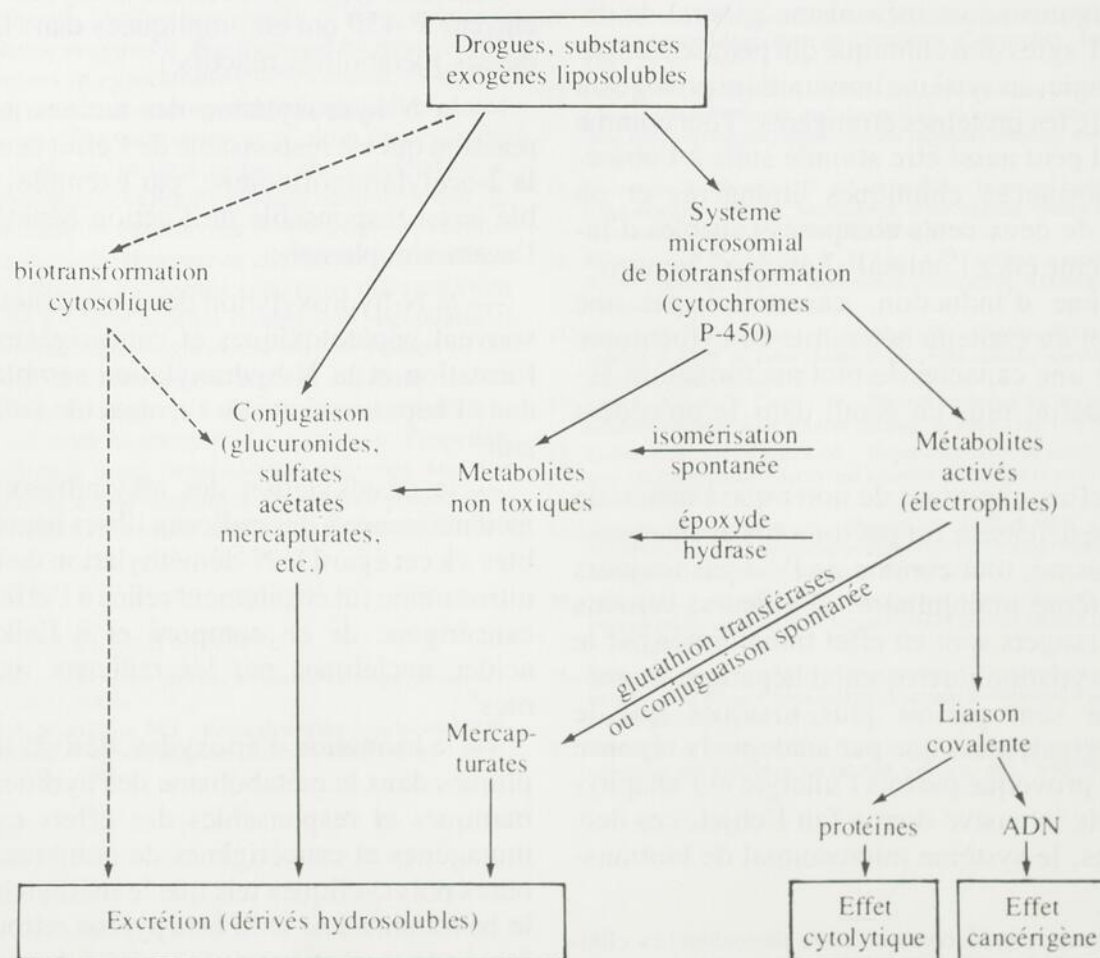


Fig. 1 — Schéma de l'activation métabolique des hépatotoxines et des cancérogènes et relation à l'ensemble des voies de biotransformation des substances exogènes.

de penser que le fait que certains métabolites électrophiles, formés au niveau du réticulum endoplasmique, soient suffisamment stables pour parvenir au noyau cellulaire et réagir avec l'ADN, soit responsable de l'initiation de phénomènes néoplasiques plutôt que cytolytiques⁵.

L'étude de ces phénomènes a donc fait ressortir l'importance du rôle joué par le cytochrome P-450 dans la formation de ces métabolites réactifs et des effets de cette activité du système microsomial de biotransformation des xénobiotiques. Elle a aussi mis en évidence l'existence de nombreux facteurs susceptibles d'influencer la manifestation *in vivo* des effets cytotoxiques ou cancérigènes des composés étudiés.

Parmi ces facteurs notons, outre la dose du composé administré, a) l'importance relative de sa biotransformation par le cytochrome P-450 en regard de celle des autres voies métaboliques susceptibles d'être impliquées parallèlement dans la transformation du composé en substance excrétable, b) l'influence des phénomènes d'induction de la voie microsomiale de biotransformation et c) la participation de mécanismes de protection contre les métabolites toxiques formés par l'action du cytochrome P-450. Quelques exemples, ayant fait l'objet d'une récente revue⁴, permettent d'illustrer la participation et l'interrelation existant entre ces différents facteurs.

Il a ainsi été démontré que l'apparition des phénomènes de liaison covalente des métabolites de l'acétaminophène et du bromobenzène et la manifestation des effets hépatotoxiques de ces composés ne surviennent qu'après administration de doses suffisantes pour provoquer une déplétion importante du foie en glutathion⁴. Le métabolite toxique de l'acétaminophène, le dérivé N-hydroxylé, est en effet détoxifié par conjugaison au glutathion, tout comme l'époxyde formé par le cytochrome P-450 à partir du bromobenzène, pour lequel il existe toutefois d'autres mécanismes de détoxification. Cette conjugaison peut s'effectuer par un groupe d'enzymes cytosoliques, les glutathion transférases, dont il existe quatre formes¹⁰. Les époxydes peuvent de plus être inactivés par formation de diols sous l'action de l'époxyde hydratase microsomiale¹¹ ou par isomérisation spontanée en dérivés phénoliques⁷. La production d'un déséquilibre entre la formation de métabolites toxiques et la capacité des systèmes de détoxification est ainsi reliée à la dose administrée et est aussi d'autre part influencée par le taux de formation de ces métabolites. Ce dernier pourra être modifié par l'administration d'agents inducteurs du système microsomial de biotransformation des xénobioti-

ques. Il a en effet été démontré qu'il existait, chez l'animal non traité, plusieurs formes de cytochrome P-450 se différenciant selon leur activité catalytique, d'une part quant aux substrats métabolisés préférentiellement par chacune de ces formes et d'autre part, quant aux types de métabolites formés par chacune en présence d'un même substrat. L'induction préférentielle de l'une ou de quelques-unes de ces formes de cytochrome P-450 par un composé donné peut ainsi accroître de façon importante la capacité du système microsomial de biotransformation vis-à-vis certains composés apparentés, suite à l'induction d'une forme de cytochrome P-450 à activité spécifique élevée pour ces derniers. Elle peut aussi être responsable d'une légère augmentation de l'activité du système vis-à-vis de composés de types différents, suite à une induction simultanée d'une autre forme de cytochrome P-450¹²⁻¹⁶. Il a ainsi été démontré que la toxicité de l'acétaminophène ainsi que celle du bromobenzène étaient accrues suite à l'administration d'un agent inducteur tel que le phénobarbital. L'induction a pour effet, dans le cas de l'acétaminophène, d'augmenter la proportion de la dose qui est métabolisée via le cytochrome P-450 et qui n'est que très faible en condition basale. Son influence, dans le cas du bromobenzène, vient d'autre part surtout du fait qu'elle accélère le taux de biotransformation de cette substance qui est entièrement et obligatoirement métabolisée via le cytochrome P-450⁴. Il a par ailleurs été démontré que les diverses formes de cytochrome P-450 différaient parfois quant au type de réaction catalysées par chacune en présence d'un même substrat¹²⁻¹⁶. Un tel phénomène est susceptible de participer à la manifestation des effets toxiques de certains composés pour lesquels il existe plusieurs sites d'attaque éventuels par le cytochrome P-450. Il semble à cet égard, par exemple, que l'effet cancérigène de la 2-acétylamino-fluorène puisse être réduit suite à l'administration préalable d'inducteurs tels que les hydrocarbures polycycliques. Ces derniers induiraient en effet une forme de cytochrome P-450 catalysant l'hydroxylation de ce composé préférentiellement au niveau des noyaux aromatiques alors que la réaction d'hydroxylation au niveau du groupement amine (formation du dérivé N-hydroxylé) semble être responsable des effets cancérigènes de cette amine aromatique⁵.

Il appert, à la lumière de ces données, que l'absorption d'agents inducteurs puisse augmenter la susceptibilité des individus à l'action hépatotoxique et cancérigène de divers composés parmi lesquels nous pouvons retrouver des polluants de l'environnement, des substances organiques d'emploi industriel et commercial très répandu (colorants, solvants,

monomères de différents plastiques, aérosols, etc.) et même certains médicaments. Or l'absorption fréquente et très répandue d'alcool, dans notre société, constitue à cet égard un phénomène susceptible de présenter de sérieuses répercussions au niveau de la santé d'une collectivité exposée à une agression chimique de plus en plus importante chaque jour. Il est en effet maintenant établi que l'alcool est un bon agent inducteur du système microsomial hépatique de biotransformation des xénobiotiques, sujet qui a fait l'objet d'une discussion plus détaillée dans l'article précédent.

L'administration chronique d'alcool chez le rat induit certaines activités microsomiales de biotransformation différentes de celles qui sont induites par les barbituriques^{17, 18}. Certaines études suggéraient, par une approche indirecte, l'induction par l'éthanol d'une forme particulière de cytochrome P-450¹⁹⁻²², hypothèse qui a été vérifiée dans notre laboratoire suite à la purification partielle du cytochrome P-450 induit par l'éthanol et à la comparaison de son activité catalytique *in vitro* à celle du cytochrome P-450 d'animaux contrôles ou d'animaux induits par le phénobarbital et le 3-méthylcholanthrène¹⁶. Cette étude a montré que l'éthanol induisait une forme de cytochrome P-450 dont l'activité spécifique d'hydroxylation d'une amine aromatique comme l'aniline était beaucoup plus importante que celle des trois autres formes étudiées et se distinguant aussi des autres de par ses caractéristiques spectrales²². La mise en évidence de cette forme particulière de cytochrome P-450 induite par l'éthanol, associée au fait qu'elle puisse se retrouver chez un très grand nombre d'individus, soulève un certain nombre de questions auxquelles il est impératif d'apporter des réponses détaillées. Elle suscite d'une part la nécessité d'une caractérisation détaillée de la spécificité enzymatique de ce cytochrome P-450 à l'égard des divers types de substrats et d'autre part à l'égard du type de réactions catalysées préférentiellement par celui-ci en présence d'un substrat particulier. Ces deux aspects de l'activité enzymatique des cytochromes P-450 sont, tel que discuté précédemment, d'une importance majeure en regard de l'hépatotoxicité des substances étrangères à l'organisme. Les effets de l'administration chronique d'alcool sont à cet égard très peu connus et devront être examinés de façon extensive. Leur importance est d'ailleurs soulignée par certains travaux montrant que l'administration chronique d'alcool augmente la biotransformation et l'hépatotoxicité du CCl₄²³ et que l'administration d'éthanol durant deux jours semble accroître l'hépatotoxicité de la thioacétamide et de la diméthylnitrosamine²⁴.

La spécificité manifestée par le cytochrome P-450 induit par l'alcool à l'égard de l'hydroxylation de

l'aniline soulève d'autre part la nécessité d'une étude plus détaillée de l'effet de l'administration chronique d'alcool sur la biotransformation des amines aromatiques. Cette catégorie de composés comporte plusieurs exemples de substances hépatotoxiques et cancérogènes, substances dont la toxicité est reliée à leur biotransformation dans plusieurs cas, selon des mécanismes qui ne sont encore toutefois que peu connus si ce n'est dans certains cas particuliers comme la 2-acétylamino-fluorène et l'acétaminophène. La production importante des amines aromatiques et leur utilisation répandue en tant que médicaments, colorants, et entre autres en tant que composantes principales des colorants capillaires, comme herbicides et fongicides, ainsi que comme composantes de nombreux plastiques, rend particulièrement nécessaire cette étude. On estime, par exemple, que la production de l'une de ces amines aromatiques dérivée de l'aniline, la p,p'-méthylènedianiline ou 4,4'-diamino diphénylméthane, s'établit aux États-Unis à environ 200 millions de livres par an.

Résumé

Le système microsomial hépatique de biotransformation des drogues, dont la composante principale est le cytochrome P-450, effectue la transformation d'une grande variété de substances exogènes liposolubles en dérivés hydrosolubles plus facilement excrétables. Cette action du cytochrome P-450 est cependant parfois responsable de la formation de métabolites électrophiles plus toxiques que les composés originaux administrés. Ces métabolites activés forment des liens covalents avec les protéines et parfois avec les acides nucléiques et ce phénomène constituerait le mécanisme commun responsable des effets hépatotoxiques ou des effets cancérogènes de certaines substances. Ces effets surviennent lorsqu'il y a déséquilibre entre la capacité des mécanismes de protection de l'hépatocyte et le taux de formation de ces métabolites activés et peuvent être accrus par stimulation de ce dernier suite à l'administration d'inducteurs des cytochromes P-450. L'observation d'une telle stimulation dépend toutefois du type d'agent inducteur et des propriétés catalytiques particulières de la ou des formes(s) de cytochrome P-450 qu'il induit. Certains indices permettent de croire que l'alcool, qui induit une forme de cytochrome P-450 catalytiquement différente de celles qui sont induites par le phénobarbital ou le méthylcholanthrène, puisse potentialiser par ce mécanisme l'action hépatotoxique de certains composés. L'activité particulièrement importante manifestée par cette forme de cytochrome P-450 dans la biotransformation d'une amine aromatique

appartenant à une classe de composés comprenant de nombreux hépatotoxiques ou cancérigènes et l'usage répandu de cet agent inducteur qu'est l'alcool, soulignent la nécessité d'une caractérisation détaillée des propriétés catalytiques de ce cytochrome P-450.

Summary

The hepatic microsomal drug metabolizing enzyme system is responsible for the biotransformation of a large variety of non polar xenobiotics into more readily excretable polar derivatives. This cytochrome P-450 dependent system can also convert certain foreign compounds into electrophilic metabolites that are more toxic than their precursors. These activated metabolites covalently bind to cellular proteins and, sometimes, to nucleic acids and this phenomenon could constitute the common mechanism by which the hepatotoxic and, in the latter case, carcinogenic effects of certain compounds are initiated. The occurrence of these effects follow the overcoming of cellular defense mechanisms by the rate of formation of these activated metabolites. The importance of these effects can thus be increased, under certain circumstances, by stimulation of their formation following administration of inducers of cytochromes P-450, a phenomenon shown to be dependent on the type of inducer and on the catalytic properties of the particular form(s) of cytochrome P-450 increased by the administration of a particular inducer. Some observations along these lines suggest that ethanol, which induces a particular form of cytochrome P-450 shown to be catalytically different from those induced by phenobarbital or methylcholanthrene, might potentiate through this mechanism the hepatotoxic effects of certain compounds. This ethanol-induced cytochrome P-450 was shown to be particularly active in the biotransformation of aniline, an aromatic amine belonging to a class of compounds of which many are known to be hepatotoxic or carcinogenic. This and the widespread use of the inducer ethanol strongly support the need for a detailed characterization of the catalytic properties of this ethanol-induced cytochrome P-450.

BIBLIOGRAPHIE

- Conney, A.H. : Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.*, **19** : 317-366, 1967.
- Mannering, G.J. : Selected pharmacological testing methods. A. Burger, ed., pp. 51-119. Marcel Dekker, New York, 1975.
- Mannering, J.G. : Biochemistry of drug biotransformation, dans *Drugs and the Liver*, IIIrd International Symposium, W. Gerok et K. Sickinger, eds., pp. 75-89, F.K. Schattauer Verlag, New York, 1975.
- Gillette, J.R. : Pharmacological and toxicological aspects of drug interaction. Idem, pp. 119-143.
- Mitchell, J.R. et Jollow, D.J. : Role of metabolic activation in chemical carcinogenesis and in drug-induced hepatic injury. Idem, pp. 395-417.
- Nelson, S.D., Mitchell, J.R., Timbrell, J.A., Snodgrass, W.R. et Corcoran, G.B. III. Isoniazid and iproniazid: activation of metabolites to toxic intermediates in man and in the rat. *Science*, **193**: 901-903, 1976.
- Daly, J., Jerina, D.M. et Witkop, B. : Arene oxides and the NIH shift : the metabolism, toxicity and carcinogenicity of aromatic compounds. *Experientia*, **28** : 1129-1264, 1972.
- Sims, P. et Grover, P.L. : Epoxides in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and carcinogenesis. *Adv. Cancer Res.*, **20** : 165-274, 1974.
- Wirth, P.J., Bettis, C.J. et Nelson, W.C. : Microsomal metabolism of furosemide. Evidence for the nature of the reactive intermediate involved in covalent binding. *Mol. Pharmacol.*, **12**: 759-768, 1976.
- Kaplowitz, N., Kuhlenkamp, J. et Clifton, G. : Drug induction of glutathione S-transferases in male and female rats. *Biochem. J.*, **146** : 351-356, 1975.
- Oesch, F. et Daly, J. : Solubilization, purification, and properties of a hepatic epoxide hydrolase. *Biochim. Biophys. Acta*, **227** : 692-697, 1971.
- Conney, A.H., Lu, A.Y.H., Levin, W., Somogyi, A., West, S., Jacobson, M., Ryan, D. et Kuntzman, R. : Effect of enzyme inducers on substrate specificity of the cytochrome P-450's. *Drug Metab. Disp.*, **1** : 199-209, 1973.
- Alvares, A.P. et Siekevitz, P. : Gel electrophoresis of partially purified cytochromes P-450 from liver microsomes of variously-treated rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **54** : 923-929, 1973.
- Haugen, D., Van der Hoeven, T.A. et Coon, M.J. : Purified liver microsomal cytochrome P-450. Separation and characterization of multiple forms. *J. Biol. Chem.*, **250** : 3567-3570, 1975.
- Haugen, D.A., Coon, M.J. et Nebert, D.W. : Induction of multiple forms of mouse liver cytochrome P-450. Evidence for genetically controlled de novo protein synthesis in response to treatment with β -naphthoflavone or phenobarbital. *J. Biol. Chem.*, **251** : 1817-1827, 1976.
- Villeneuve, J.P., Mavier, P. et Joly, J.-G. : Ethanol-induced cytochrome P-450 : catalytic activity after partial purification. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **70** : 723-728, 1976.
- Tobon, F. et Mezey, E. : Effect of ethanol administration on hepatic ethanol and drug-metabolizing enzymes and on rates of ethanol degradation. *J. Lab. Clin. Med.*, **77** : 110-121, 1971.
- Joly, J.-G. et Héту, C. : Effects of phenobarbital, ethanol and dietary fat on *in vitro* hepatic drug metabolizing enzymes and the microsomal ethanol oxidizing system. *Gastroenterology*, **67** : 800, 1974.
- Joly, J.-G., Ishii, H. et Lieber, C.S. : Microsomal cyanide-binding cytochrome : its role in hepatic ethanol oxidation. *Gastroenterology*, **62** : 174, 1972.
- Comai, K. et Gaylor, J.L. : Existence and separation of three forms of cytochrome P-450 from rat liver microsomes. *J. Biol. Chem.*, **248** : 4947-4955, 1973.
- Ullrich, W., Weber, P. et Wollenberg, P. : Tetrahydrofurane — An inhibitor for ethanol-induced liver microsomal cytochrome P-450. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **64** : 808-813, 1975.
- Joly, J.-G., Villeneuve, J.P., Mavier, P. et Héту, C. : Mechanism of induction by ethanol of hepatic microsomal drug metabolizing enzymes. Proceedings of the 3rd International Symposium, Canadian Hepatic Foundation, "Alcohol and the Liver", 28-29 mai 1976, Toronto, Canada. Plenum Press.
- Hasumura, Y., Teschke, R. et Lieber, C.S. : Increased carbon tetrachloride hepatotoxicity and its mechanism after chronic ethanol consumption. *Gastroenterology*, **66** : 415, 1974.
- Maling, H.M., Stripp, B., Sipes, I.G., Highman, B., Saul, W. et Williams, M.A. : Enhanced hepatotoxicity of carbon tetrachloride, thioacetamide and dimethylnitrosamine by pretreatment of rats with ethanol and some comparisons with potentiation by isopropanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **33** : 291-308, 1975.

LA VITAMINE D

INFLUENCE DES MÉDICAMENTS ANTICONVULSIVANTS SUR SON MÉTABOLISME

Marielle GASCON BARRÉ, Ph.D.^{1,2}

I — INTRODUCTION

Bien que le rachitisme et l'ostéomalacie aient été décrits en Angleterre au milieu du XVII^e siècle^{42, 124}, ce n'est qu'au début du XX^e siècle que la vitamine D a été découverte par Mellanby⁷⁷ et McCollum⁷⁵ qui, lors d'expériences sur le rachitisme expérimental chez l'animal, ont pu mettre en évidence les propriétés d'un facteur antirachitique présent dans l'huile de foie de morue. Depuis lors, la nature quasi épidémique de la maladie chez les enfants des grandes villes industrialisées a régressé de façon importante grâce à la disponibilité de la vitamine D dans l'huile de foie de morue et des préparations pharmaceutiques et, grâce surtout, à l'addition de la vitamine dans le lait. De nos jours, certaines formes, génétiquement déterminées, de rachitisme persistent toujours³² mais le rachitisme carenciel reste une maladie relativement rare. Cependant, depuis la fin des années soixante, on a rapporté, en Allemagne, en Angleterre et aux États-Unis, des états pathologiques associés à des désordres de l'homéostasie du calcium chez des patients épileptiques suivant un traitement chronique aux médicaments anticonvulsivants. Ces désordres sont généralement accompagnés d'ostéomalacie chez l'adulte et de rachitisme chez l'enfant et l'hypothèse la plus fréquemment émise pour expliquer cet état de chose a été une absorption diminuée du calcium alimentaire secondaire à un défaut dans le métabolisme intermédiaire de la vitamine D.

¹ Service d'hépatologie, Centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc et Université de Montréal, Montréal, Québec.

² Récipiendaire d'une bourse postdoctorale du Conseil de la recherche en santé du Québec.

Toute demande de tirés à part doit être adressée à l'auteur: Marielle Gascon Barré, Centre de recherches cliniques, Hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 3J4.

Abréviations:

ACV:	médicaments anticonvulsivants
CaBP:	Calcium Binding Protein
D ₃ :	vitamine D ₃ , cholécalférol
25(OH)D ₃ :	25-hydroxyvitamine D ₃ , 25-hydroxycholécalférol
1,25(OH) ₂ D ₃ :	1,25-dihydroxyvitamine D ₃ , 1,25-dihydroxycholécalférol
DPH:	diphénylhydantoin
pHPPH:	5-(para-hydroxyphényl)-5-phénylhydantoin
PB:	phénobarbital

II — STRUCTURE ET SYNTHÈSE ENDOGÈNE DE LA VITAMINE D

En fait, plusieurs substances, ayant des propriétés antirachitiques, ont été trouvées dans plusieurs huiles naturelles⁷⁶ et ont été désignées sous le nom de vitamine D. L'activité antirachitique est partagée par plusieurs composés chimiques ayant un noyau stéroïde dont l'anneau B est ouvert entre les carbones 9 et 10 et possédant une double liaison entre les carbones 10 et 19. Chez l'homme, le rat et plusieurs autres mammifères, la vitamine D₃ aussi bien que la vitamine D₂ (ergocalciférol) semblent avoir une activité antirachitique égale alors que, chez le poulet et certains singes, seule la vitamine D₃ est active. Chez l'homme, la vitamine D de synthèse endogène est le cholécalférol.

Le 7-déhydrocholestérol ou provitamine D est un métabolite intermédiaire de la synthèse du cholestérol^{25, 29}. Il se trouve au niveau de la peau, en grande partie dans les glandes sébacées³⁶. À ce niveau, les rayons ultraviolets du soleil déclenchent une réaction photochimique et un réarrangement de la structure de la molécule stéroïdienne caractérisé par l'ouverture de l'anneau B et l'établissement d'une nouvelle double liaison, donnant ainsi naissance à la prévitamine (Fig. 1). Sous l'action de la chaleur, la prévitamine subit une isomérisation lente et réversible s'accompagnant d'un changement de configuration et de migration de doubles liaisons^{57, 103}. On croit que la vitamine D de forme naturelle ainsi formée existe en équilibre avec la prévitamine¹²². La vitamine D de source endogène ou alimentaire circule dans le sang, liée à un α_2 -globuline et est, à brève échéance, soit métabolisée au niveau du foie, soit mise en réserve au niveau du muscle et du tissu adipeux.

Depuis les travaux de Nicolaysen^{81, 82, 83, 84} établissant clairement que la vitamine D était essentielle à l'absorption du calcium, on a cru que la forme inchangée de la molécule était responsable pour son action physiologique⁶⁵. La vitamine D a donc été considérée comme toutes les autres vitamines, comme un facteur alimentaire essentiel n'exerçant qu'une action catalytique sur l'absorption intestinale du calcium et jusqu'à dernièrement, les concepts

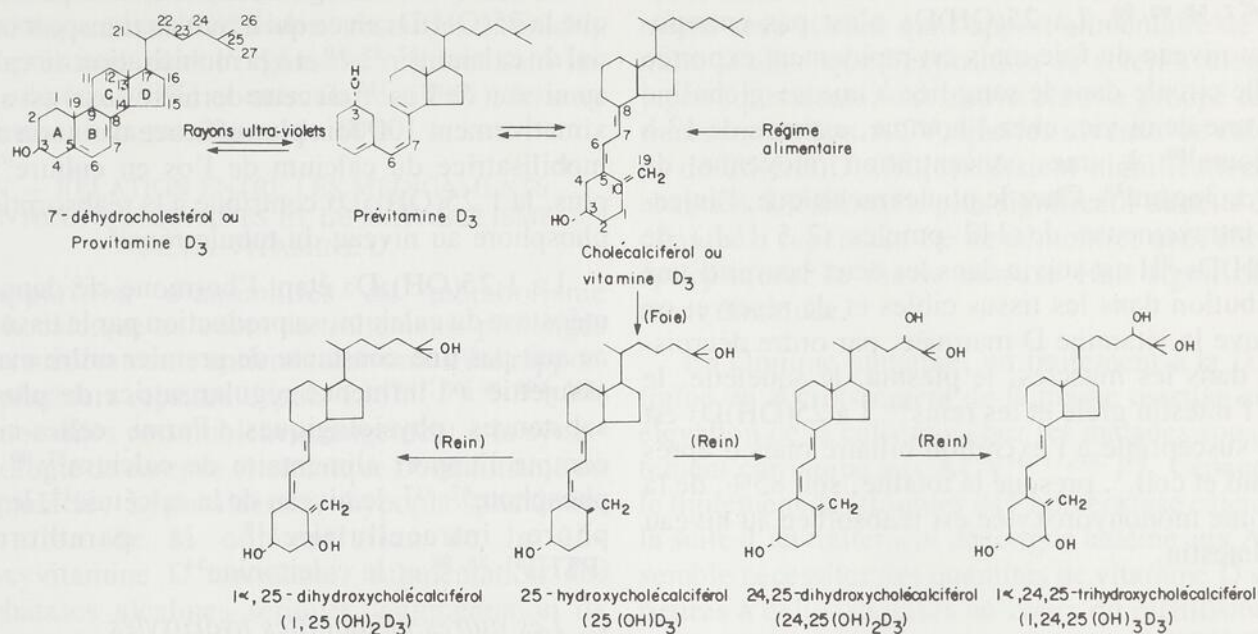


Fig. 1 — Structure chimique et formation de la vitamine D₃ et de ses principaux métabolites.

régissant son métabolisme ont été modelés sur ceux d'autres vitamines telles celles du complexe B.

III — MÉTABOLISME

Ce n'est que grâce aux progrès technologiques des années soixante, c'est-à-dire la synthèse de vitamine D radioactive d'une grande activité spécifique^{23, 80}, le développement de techniques de chromatographie permettant la détection, la résolution et l'essai biologique des nouveaux métabolites^{53, 85} et finalement les progrès dans le domaine de la spectrométrie de masse et la spectrométrie à résonance nucléaire magnétique²⁴, que le métabolisme du calciférol a été élucidé.

Dès 1952, Carlsson¹³ avait noté un délai entre l'administration et l'apparition des effets physiologiques de la vitamine D. De Luca²² avait aussi détecté, en étudiant le transport du calcium sur des segments d'intestin inversé de rats carencés en vitamine D, qu'après l'administration intraveineuse de 0.25 µg de vitamine D₃, un délai de 8 heures était nécessaire avant que le calcium ne soit détecté du côté de la séreuse alors qu'après une même dose administrée *per os*, il observait un délai de plus de 16 heures. Il devenait donc évident que la vitamine D devait subir une ou plusieurs altérations métaboliques avant qu'elle ne puisse exercer son action physiologique.

Jusqu'à date, au moins cinq métabolites actifs de la vitamine D ont été identifiés (Fig. 1). On a montré clairement que ces métabolites sont synthétisés dans des organes autres que ceux qui synthétisent la vita-

mine et qu'ils subissent une régulation hormonale et/ou de feed-back. À la lumière des découvertes des dix dernières années, la vitamine D n'est donc plus considérée comme un simple facteur alimentaire mais, sous sa forme dihydroxylée, répond à tous les critères d'une hormone et on tend maintenant à la classer parmi les autres hormones stéroïdiennes tels les oestrogènes, les androgènes et les gluco- et minéralo-corticoïdes^{3, 24, 69, 87, 91}.

A. Le 25-hydroxycholécalficérol

Le groupe de Kodicek a été le premier à émettre l'hypothèse que la vitamine D était métabolisée^{20, 21} mais, à l'époque, ayant employé des doses pharmacologiques de vitamine D, il en conclut que les métabolites formés étaient inactifs^{64, 65}. Plus tard, en administrant des doses physiologiques de la vitamine, le groupe de De Luca a pu montrer que la vitamine D était métabolisée en produits actifs^{71, 85} et le métabolite principal au niveau du sang, la 25-hydroxyvitamine D₃ fut identifiée⁹. Non seulement l'activité antirachitique de la 25(OH)D₃ était-elle égale⁷¹ ou supérieure¹⁰ à celle du cholécalficérol mais elle agissait plus rapidement que ce dernier sur l'absorption intestinale du calcium lorsque étudié sur anses intestinales isolées de rats^{78, 111} et sur l'induction de la CaBP⁷² ainsi que sur la résorption de l'os foetal en culture^{96, 118}.

Il est maintenant établi que la 25(OH)D₃ est presque exclusivement formée au foie⁸⁸ et tout spécialement au niveau des microsomes. *In vitro*, sa synthèse semble régularisée, en partie, par son

produit au moyen d'un mécanisme de feedback^{6, 7, 59, 92, 93}. La 25(OH)D₃ n'est pas entreposée au niveau du foie mais est rapidement exportée où elle circule dans le sang liée à une α_2 -globuline avec une demi-vie, chez l'homme, estimée de 13 à 19 jours¹⁰⁷ à une concentration moyenne de 20.5 ± 3 ng/ml⁴⁵. Chez le poulet rachitique, l'injection intraveineuse de 112 pmoles (2.5 U.I.) de 25(OH)D₃-³H est suivie dans les deux heures d'une distribution dans les tissus cibles et de réserve; on retrouve la vitamine D marquée, par ordre décroissant, dans les muscles, le plasma, le squelette, le foie, l'intestin grêle et les reins⁹⁴. La 25(OH)D₃ est aussi susceptible à l'excrétion biliaire mais d'après Arnaud et coll.¹, presque la totalité, soit 85%, de la vitamine monohydroxylée est réabsorbée au niveau de l'intestin.

B. La 1,25-dihydroxycholécalférol

En 1970, Fraser et Kodicek³⁰, annonçaient la production exclusive, par le rein, d'un autre métabolite actif du cholécalférol. Ce nouveau produit avait des caractéristiques plus polaires que le 25-hydroxycholécalférol. Moins d'un an plus tard, les laboratoires de De Luca^{54, 55} et de Kodicek⁶⁹ publiaient, à une semaine d'intervalle, l'identification de ce nouveau métabolite le 1,25-dihydroxycholécalférol; ces travaux furent peu après confirmés par Norman et coll.⁸⁷. Ce nouveau métabolite s'accumulait de façon préférentielle au niveau de l'intestin grêle^{50, 68, 79, 92}, en association avec la fraction nucléaire et tout spécialement lié à la chromatine de la cellule épithéliale de l'intestin⁸⁷. À ce niveau, la 1,25(OH)₂D₃ semble stimuler une synthèse d'ARN¹²⁰ suivie, dans les heures qui suivent, d'un transport accru du calcium. D'ailleurs, l'administration d'actinomycine D et de cycloheximide, 2 à 5 heures avant l'administration de la vitamine D₃ ou de la 25(OH)D₃ annihile la réponse physiologique caractéristique du cholécalférol au niveau de l'intestin et de l'os^{114, 120}. De plus, au niveau de l'intestin et peut-être même au niveau de l'os, il semble y avoir un système enzymatique responsable pour l'inactivation de la 1,25(OH)₂D₃⁹¹.

La 25-hydroxy-1-hydroxylase est localisée au niveau des mitochondries du tubule rénal^{30, 43, 44} et demande la présence d'une flavoprotéine, d'une protéine analogue à l'adrénodoxine et de NADPH^{39, 40, 62}. Cet ensemble peut être classifié parmi les oxydases à fonction mixte puisque le groupement 1 α -hydroxy provient de l'oxygène moléculaire³⁹ et est sensible aux inhibiteurs du cytochrome P-450 tels le monoxyde de carbone^{40, 44} et la métyrapone⁴⁰.

La 1,25(OH)₂D₃ agit de façon encore plus rapide que la 25(OH)D₃ en ce qui a trait au transport intestinal du calcium^{51, 79, 89} et à la mobilisation du calcium au niveau de l'os¹¹⁵ où cette dernière aussi est approximativement 100 fois plus efficace dans son action mobilisatrice du calcium de l'os en culture⁹⁷. De plus, la 1,25(OH)₂D₃ contribue à la réabsorption du phosphore au niveau du tubule rénal².

La 1,25(OH)₂D₃ étant l'hormone clé dans l'homéostasie du calcium, sa production par le tissu rénal ne suit pas une constante de premier ordre mais est assujettie à l'influence régularisatrice de plusieurs substances physiologiques. Parmi celles-ci, on compte l'apport alimentaire de calcium^{87, 90} et de phosphore^{67, 117}, le niveau de la calcémie¹², le phosphore intracellulaire¹¹⁶, la parathormone (PTH)^{31, 35, 98} et la calcitonine³⁴.

C. Les autres métabolites hydroxylés du cholécalférol

Le cortex rénal peut aussi hydroxyler la 25(OH)D₃ en position 24 (24,25(OH)₂D₃) et 26 (25,26(OH)₂D₃). La 24,25(OH)₂D₃ est surtout formée chez l'animal maintenu sur un régime abondant en calcium ou en strontium et chez qui les réserves de vitamine D sont normales⁹¹. Ce dérivé dihydroxylé a une action mobilisatrice du calcium au niveau de l'os^{62, 112}. On croit que la 25,26(OH)₂D₃ pourrait être un produit physiologiquement sans importance faisant partie d'une voie de dégradation de la vitamine⁹¹; il a cependant été montré que ce métabolite possède une faible activité physiologique sur la mobilisation de calcium au niveau de l'intestin¹¹³, mais ce dernier ne peut guérir le rachitisme¹⁰⁰.

La 24,25(OH)₂D₃ peut à son tour être hydroxylée en position C-1 et engendrer la 1,24,25-trihydroxyvitamine D₃⁵⁶; il semble aussi que la 1,25(OH)₂D₃ pourrait être transformée en 1,24,25(OH)₃D₃²⁴. Les mécanismes régulateurs de cette conversion en dérivé trihydroxylé ne sont pas encore bien éclaircis mais il semble que cette nouvelle hormone possède une certaine activité physiologique.

D. Distribution corporelle

Des travaux faits chez le rat démontrent que l'organisme entrepose de façon préférentielle la substance mère^{58, 102} plutôt que ses dérivés hydroxylés probablement à cause du caractère plus lipophile de la molécule et à une affinité moindre des transporteurs plasmatiques⁵ et récepteurs cellulaires pour la vitamine D inchangée⁸.

Des études sur la distribution corporelle de la vitamine D et de ses métabolites chez l'homme⁷⁴

corroborent les travaux effectués chez l'animal et montrent que plus de 80% des substances antirachitiques présentes dans l'organisme résident dans les tissus adipeux (40%) et musculaires (40%); le sang en contenant un maximum de 10%.

IV — RELATION ENTRE LES MÉDICAMENTS ANTICONVULSIVANTS ET LE MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D.

L'apparition d'anomalies du métabolisme phosphocalcique au cours de traitements prolongés par des médicaments anticonvulsivants a été rapportée à plusieurs reprises depuis 1967^{37, 60, 66, 101, 105}. Ces anomalies ressemblent étrangement à la symptomatologie de carence vitaminique D: rachitisme ou ostéomalacie, hypocalcémie, hypophosphatémie, diminution de la concentration de la 25-hydroxyvitamine D circulante, augmentation des phosphatases alcalines sériques, augmentation de l'aminocidurie et diminution de l'absorption intestinale du calcium^{11, 15, 26, 48, 70, 108, 109}.

A. Les médicaments responsables

Les substances les plus souvent mentionnées dans la littérature et considérées responsables de la perturbation de l'homéostasie du calcium sont: le phénobarbital, le diphénylhydantoin (phénytoïne ou Dilantin), la primidone et le phénéturide¹⁰¹. Ces substances ont en commun la caractéristique chimique d'être dérivées de l'urée et de comporter un groupement phényl aromatique. Outre leurs propriétés anticonvulsivantes et quelquefois hypnotiques, l'effet métabolique le plus important de ces drogues est leur capacité de stimuler l'activité enzymatique des oxydases à fonctions multiples de l'hépatocyte; le prototype de cet effet est incarné par le PB¹⁹.

B. Les conséquences sur l'équilibre biologique de la vitamine D

Hahn et coll.^{46, 47} ont rapporté, chez un groupe de patients recevant du phénobarbital que la demi-vie de la D₃-³H était diminuée de moitié et qu'il y avait accumulation de métabolites polaires inactifs dans le sérum. Ces derniers auteurs trouvent de plus⁴⁷ que les microsomes de rats ayant reçu du PB, lorsque incubés avec de la vitamine D₃ tritiée, donnent les mêmes métabolites inactifs que ceux retrouvés chez les patients sous traitement au PB. Hahn et coll.⁴⁸ trouvent aussi que le DPH et PB ont un effet additif sur la chute de la calcémie et l'abaissement de la 25(OH)D₃ sérique. Les travaux de Silver et coll.¹⁰⁶ corroborent ceux de Hahn et coll.^{46, 47, 48} et confirment l'existence d'un catabolisme accru de la vitamine D après traitement au PB.

Dernièrement, Hahn et coll.⁴⁹ dans une étude contrôlée chez un groupe d'adolescents épileptiques

appareillés à des volontaires sains du même âge, du même sexe et chez qui l'apport alimentaire de vitamine D ainsi que l'exposition au soleil avaient été jugés équivalents, ont trouvé chez le groupe de patients traités aux ACV, que les niveaux de calcium et de 25(OH)D sériques étaient significativement abaissés. L'élément le plus significatif de cette étude clinique a cependant été de démontrer que, chez les épileptiques, la masse osseuse était significativement diminuée.

En clinique humaine, un traitement à la D₃ entraîne un accroissement de la masse osseuse et une élévation de la calcémie chez les malades sous traitement chronique aux ACV^{16, 17, 73, 109}. Cependant, le traitement des troubles de l'homéostasie calcique à la suite d'un traitement de longue haleine aux ACV, semble nécessiter des quantités de vitamine D supérieures à celles requises au cours du rachitisme carenciel¹¹ alors qu'un traitement à la 25(OH)D₃ ou aux rayons ultraviolets s'avèrent très efficaces en doses minimales^{27, 73, 109, 110}.

Dent et coll.²⁸ et Hahn et coll.^{47, 48} avaient d'ailleurs postulé que la vitamine D et son 25-hydroxydérivé étaient plus rapidement catabolisés suite à l'induction enzymatique hépatique qu'entraînent les ACV. Dent et coll.²⁸ croient de plus que les drogues antiépileptiques augmentent l'excrétion biliaire de la D₃ contribuant ainsi à créer un état de carence relative à cette vitamine. Ces résultats ont été corroborés par l'étude de Silver et coll.¹⁰⁶ qui ont démontré qu'après un traitement au PB, la 25(OH)D₃ et d'autres métabolites polaires de la D₃ apparaissent plus rapidement dans le plasma alors que l'apparition de la 1,25(OH)₂D₃ restait stable. Ces chercheurs rapportent aussi une excrétion biliaire accrue de la vitamine avec déplétion progressive des réserves tissulaires. Gascon-Barré et Glorieux³³, lors d'une étude chez le rat non carencé en vitamine D, ont observé que le PB contribuait à augmenter de 89% l'excrétion biliaire de la ³H-25(OH)D₃; près de la moitié des produits excrétés étaient liés à l'acide glucuronique. Il semble que l'effet cholérétique du PB soit grandement responsable pour cette excrétion accrue des métabolites de la vitamine D. De son côté, Ponchon⁹⁵ attribue les altérations du métabolisme phosphocalcique après traitement aux ACV à un renouvellement métabolique accéléré d'un pool vitaminique réduit plutôt qu'à une accélération de la cholécalciférol-25-hydroxylase hépatique.

Par contre, von Herrath et coll.⁵² trouvent, chez le rat, que le DPH a peu d'effet sur la distribution de la D₃-³H alors, qu'après un traitement de 3 à 10 jours, le PB augmente l'apparition de la 25(OH)D₃ dans

le sérum et diminue la rétention de la radioactivité totale due à la D_3 - 3H au niveau du foie et du rein. Ces auteurs notent toutefois une rétention réduite de ^{45}Ca chez les deux groupes d'animaux (PB et DPH). Koch et coll.⁶³ trouvent que l'absorption intestinale de ^{45}Ca est réduite seulement chez les rats traités au DPH et non chez les rats témoins et traités au PB. Cependant, l'activité de la « Calcium Binding Protein » intestinale est réduite chez tous les groupes traités. Villareale et coll.¹²³ ont démontré chez le poulet, un effet négatif direct du DPH sur la calcémie et sur la CaBP. Dent²⁷ n'exclut pas la possibilité d'un effet toxique des phénylhydantoïnes sur la muqueuse intestinale.

Certains auteurs, représentant environ 10% des rapports publiés sur ce sujet, n'ont toutefois pu mettre en évidence des perturbations importantes de l'homéostasie du calcium en présence d'un traitement chronique aux ACV^{4, 18, 99}.

V — CONCLUSIONS

Le phénobarbital et le diphénylhydantoin sont les deux médicaments les plus répandus dans le traitement de l'épilepsie (à l'exception du petit mal); ils sont aussi les médicaments les plus souvent impliqués dans les anomalies du métabolisme phosphocalcique chez les épileptiques. Des concentra-

tions abaissées de 25(OH)D sérique seraient, selon plusieurs auteurs, à l'origine de ces anomalies. Même si peu de données expérimentales existent sur les concentrations de la 1,25(OH) $_2$ D sérique, il semble qu'elles ne soient pas affectées par ces médicaments⁶¹ et il a été démontré que le PB n'affectait pas l'absorption intestinale du ^{14}C -cholécalférol¹⁰⁴. Puisque le PB et de DPH ont la propriété d'induire les enzymes microsomaux hépatiques, siège, semble-t-il, de la 25-hydroxylation de la vitamine D, tout porte à croire que le foie serait l'organe responsable de ces perturbations.

À ce jour, aucun essai, *in vitro*, n'a permis d'étudier de façon satisfaisante la conversion de la D_3 en 25(OH) D_3 et, par conséquent, d'identifier les sites d'interactions de ces médicaments sur la biotransformation de la vitamine D. En présence de ces médicaments, il faut envisager les hypothèses suivantes (Fig. 2): a) formation de métabolites polaires inactifs suite à l'induction enzymatique; b) formation accrue ou inchangée de 25(OH)D mais suivie proportionnellement d'une excrétion biliaire plus importante; c) catabolisme augmenté au niveau de la chaîne latérale de la molécule du cholécalférol ou de ses métabolites; d) inhibition compétitive de la transformation de la D en 25(OH)D par les ACV ou par leurs métabolites; hypothèse que propose

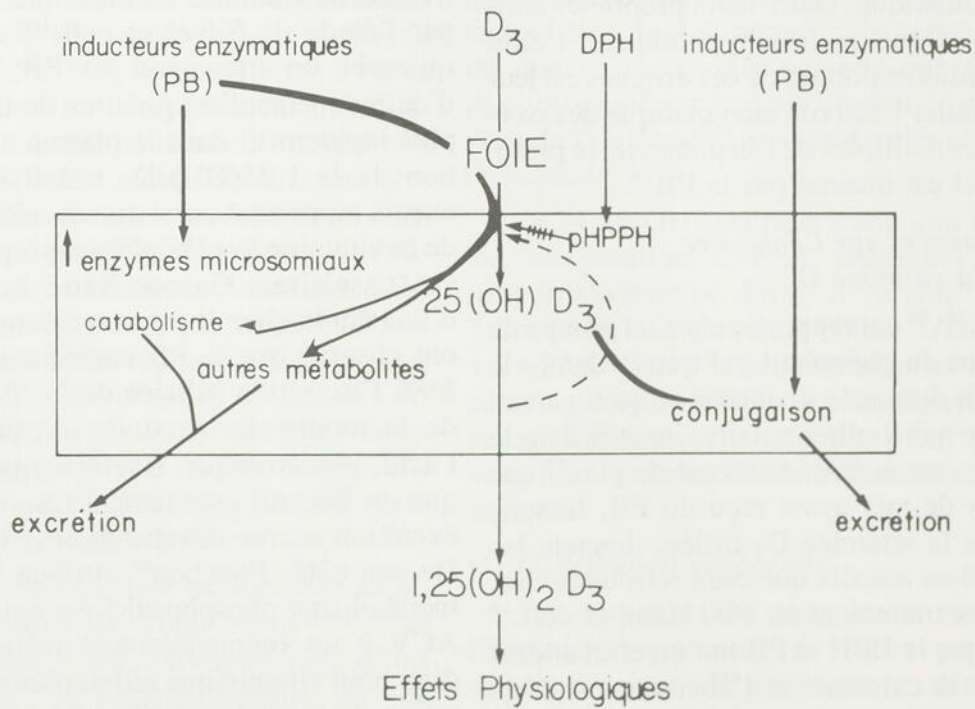


Fig. 2 — Action proposée des médicaments anticonvulsivants sur le métabolisme de la vitamine D au niveau de l'hépatocyte.

→ voie métabolique normale, → voie métabolique accélérée, --- inhibition par feed-back, +--- inhibition de la voie métabolique normale. D_3 : vitamine D_3 ; $25(OH)D_3$: 25 hydroxyvitamine D_3 ; $1,25(OH)_2D_3$; 1,25-dihydroxyvitamine D_3 ; PB: phénobarbital; DPH: diphénylhydantoin; pHPH: 5-(para-hydroxyphényl)-5-phénylhydantoin.

Glazko⁴¹ au sujet du pHPPH, un métabolite du DPH; e) interactions à des sites multiples: perturbation du métabolisme hépatique par le PB et effet direct sur les tissus cibles par le DPH. Il a déjà été montré que le DPH a la propriété d'inhiber directement l'absorption intestinale du calcium^{14, 63}.

La caractérisation formelle des organites ainsi que des co-facteurs enzymatiques impliqués dans la bio-transformation hépatique de la vitamine D est un préalable aux études pharmacologiques sur la vitamine. Par la suite, des expériences *in vivo* et *in vitro*, sur l'effet de différents types d'inducteurs enzymatiques tels le PB, l'alcool, le 3-méthylcholanthrène pourront apporter des réponses sur les mécanismes responsables de la perturbation du métabolisme du cholécalférol et expliqueront, sans doute, les concentrations abaissées de 25(OH)D sérique chez les malades épileptiques et peut-être aussi chez les alcooliques¹²¹, la femme enceinte¹¹⁹ et chez les malades traités au glucocorticoïdes.

Résumé

La vitamine D doit être activée avant de pouvoir exercer son action physiologique sur l'os et l'intestin. Cette activation a lieu au niveau du foie où elle est hydroxylée en position 25 et au niveau du rein où elle est hydroxylée en position 1. Même si le rachitisme et l'ostéomalacie, dus à une carence en vitamine D, sont des maladies relativement rares de nos jours, les médicaments anticonvulsivants ont, semble-t-il, la propriété de provoquer des anomalies du métabolisme intermédiaire de la vitamine D. Il est donc postulé que, sous l'influence des médicaments anticonvulsivants et l'induction des enzymes microsomaux hépatiques qu'ils provoquent, l'hydroxylation et l'homéostasie hépatique de la vitamine D pourraient être perturbées.

Summary

Vitamin D must be transformed into its active form before an effect can be seen either at the level of the bone or the intestine. An initial transformation takes place in the liver where vitamin D is hydroxylated at the 25 position. A second hydroxylation takes place in the kidney at the 1 position. Even though vitamin D deficiency leading to osteomalacia and rickets is rare at the present time, anticonvulsant drugs appear to be able to mimic a vitamin D deficiency state by interfering with the initial vitamin D activation. Current research supports the hypothesis that anticonvulsant drugs disturb the normal handling and/or 25-hydroxylation in the liver possibly through the induction of hepatic microsomal enzymes.

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier mesdames Yolande Laliberté et Françoise Duchesne pour la dactylographie de ce texte ainsi que madame Elisabeth Nault et mademoiselle Francine Gagnon pour la réalisation des graphiques et monsieur Jacques Pruneau pour la photographie.

1. Arnaud, S.B., Goldsmith, R.S., Lambert, P.W. et Go, V.L.W.: 25-hydroxyvitamin D₃: evidence of an enterohepatic circulation in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, **149**: 570-572, 1975.
2. Avioli, L.V.: Vitamin D, the kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int.*, **2**: 241-246, 1972.
3. Avioli, L.V. et Haddad, J.G.: Vitamin D: current concepts. *Metabolism*, **22**: 507-531, 1973.
4. Balazs, T., Hooper, W., Farber, T.M., Van Loon, E.J., Earl, F.L. et Weinberger, M.A.: Studies on the effects of anticonvulsant drugs on the activity of vitamin D in rats and dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **29**: 47-52, 1974.
5. Belsey, R., Clark, M.B., Bernat, M., Glowacki, J., Holick, M.F., De Luca, H.F. et Potts, Jr., J.T.: The physiological significance of plasma transport of vitamin D and metabolites. *Amer. J. Med.*, **57**: 50-56, 1974.
6. Bhattacharyya, M.H. et De Luca, H.F.: The regulation of rat liver calciferol-25-hydroxylase. *J. Biol. Chem.*, **248**: 2969-2973, 1973.
7. Bhattacharyya, M.H. et De Luca, H.F.: Subcellular location of rat liver calciferol-25-hydroxylase. *Arch. Biochem. Biophys.*, **160**: 58-62, 1974.
8. Bleau, G., Roberts, K.D. et Chapdelaine, A.: Présence, captation et métabolisme des stéroïdes dans le tissu adipeux. *Rev. Canad. Biol.*, **31**: 135-145, 1972.
9. Blunt, J.W., De Luca, H.F. et Schnoes, H.K.: 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D₃. *Biochemistry*, **7**: 3317-3322, 1968.
10. Blunt, J.W., Tanaka, Y. et De Luca, H.F.: The biological activity of 25-hydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D₃. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **61**: 1503-1506, 1968.
11. Borgstedt, A.D., Bryson, M.F., Young, L.W. et Forbes, G.B.: Long-term administration of antiepileptic drugs and the development of rickets. *J. Pediatr.*, **81**: 9-15, 1972.
12. Boyle, I.T., Gray, R.W. et De Luca, H.F.: Regulation by calcium of *in vivo* synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 21,25-dihydroxycholecalciferol. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **68**: 2131-2134, 1971.
13. Carlsson, A.: Tracer experiments on the effect of vitamin D on the skeletal metabolism of calcium and phosphorus. *Acta Physiol. Scand.*, **26**: 212-220, 1952.
14. Caspary, W.F., Hesch, R.D., Matte, R., Ritter, H., Kattermann, R. et Emrich, D.: Effect of vitamin D and 25-hydroxycholecalciferol on intestinal calcium absorption in epileptics under anticonvulsant therapy. *Hormone Metab. Res.*, **7**: 271-272, 1975.
15. Christiansen, C., Kristensen, M. et Rødbro, P.: Latent osteomalacia in epileptic patients on anticonvulsants. *Brit. Med. J.*, **3**: 738-739, 1972.
16. Christiansen, C., Rødbro, P. et Lund, M.: Effect of vitamin D on bone mineral mass in normal subjects and in epileptic patients on anticonvulsants: a controlled therapeutic trial. *Brit. Med. J.*, **1**: 208-209, 1973.
17. Christiansen, C., Rødbro, P., Munck, O. et Munck, O.: Actions of vitamin D₂ and D₃ and 25-OH-D₃ in anticonvulsant osteomalacia. *Brit. Med. J.*, **2**: 363-365, 1975.
18. Clark, R.L., Kuhn, J.P. et Du Jovne, C.A.: Absence of rickets after chronic dilantin administration: experimental radiological observations in rats. *Invest. Radiol.*, **6**: 152-154, 1971.
19. Conney, A.H., Davison, C., Gastel, R. et Burns, J.J.: Adaptive increases in drug — metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **130**: 1-8, 1960.
20. Cruickshank, E.M. et Kodicek, E.: Vitamin D balance and distribution in rats given a massive dose of ergocalciferol. *Biochem. J.*, **54**: 337-343, 1953.
21. Cruickshank, E.M., Kodicek, E. et Armitage, P.: The vitamin D content of tissues of rats given ergocalciferol. *Biochem. J.*, **58**: 172-175, 1954.
22. De Luca, H.F.: Mechanism of action and metabolic fate of vitamin D. *Vitam. and Horm.*, **25**: 315-367, 1967.
23. De Luca, H.F., Weller, M., Blunt, J.W. et Neville, P.F.: Synthesis, biological activity, and metabolism of 22,23-³H-vitamin D₄. *Arch. Biochem.*, **124**: 122-128, 1968.
24. De Luca, H.F.: Vitamin D: the vitamin and the hormone. *Fed. Proc.*, **33**: 2211-2219, 1974.
25. Dempsey, M.E., Seaton, J.D., Schroepfer, Jr., G.J. et Trockman, R.W.: The intermediary role of $\Delta^5,7$ -cholestadien- β -3-ol on cholesterol biosynthesis. *J. Biol. Chem.*, **239**: 1381-1387, 1964.
26. Dennis, N.R.: Rickets following anticonvulsant therapy. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **65**: 730, 1972.
27. Dent, C.E.: Calcium metabolism in sarcoidosis. *Postgrad. Med. J.*, **46**: 471-473, 1970.
28. Dent, C.E., Richens, A., Rowe, D.J.F. et Stamp, T.C.B.: Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Brit. Med. J.*, **4**: 69-72, 1970.
29. Frantz, I.D. et Schroepfer, Jr., G.J.: Sterol biosynthesis. *Ann. Rev. Biochem.*, **36**: 691-726, 1967.

30. Fraser, D.R. et Kodicek, E.: Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature* (Lond.), **228**: 764-766, 1970.
31. Fraser, D.R. et Kodicek, E.: Regulation of 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase activity in kidney by parathyroid hormone. *Nature* (New Biol.), **241**: 163-166, 1973.
32. Fraser, D. et Scriver, C.R.: Familial forms of vitamin D-resistant rickets revisited. X-linked hypophosphatemia and autosomal recessive vitamin D dependency. *Am. J. Clin. Nutrition*, **29**: 1315-1329, 1976.
33. Gascon-Barré, M. et Glorieux, H.F.: The effect of phenobarbital (PB) treatment on the biliary excretion of cholecalciferol (D₃) and 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃) in the D-repleted rat. Third Workshop on Vitamin D: 175, 1977.
34. Galante, L., Colston, K.W., MacAuley, S.J. et MacIntyre, I.: Effect of calcitonin on vitamin D metabolism. *Nature* (Lond.), **238**: 271-273, 1972.
35. Garabedian, M., Holick, M.F., De Luca, H.F. et Boyle, I.T.: Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, (Wash.), **69**: 1673-1676, 1972.
36. Gaylor, J.L. et Sault, F.M.: Localization and biosynthesis of 7-dehydrocholesterol in rat skin. *J. Lipid Res.*, **5**: 422-431, 1964.
37. Genuth, S.M., Klein, L., Rabinovich, S. et King, K.C.: Osteomalacia accompanying chronic anticonvulsant therapy. *J. Clin. Endocr.*, **35**: 378-386, 1972.
38. Ghazarian, J.G., Schnoes, H.K. et De Luca, H.F.: Mechanism of 25-hydroxycholecalciferol 1 α -hydroxylation. Incorporation of oxygen-18 into the 1 α position of 25-hydroxycholecalciferol. *Biochemistry*, **12**: 2555-2558, 1973.
39. Ghazarian, J.G., Jefcoate, C.R., Knutson, J.C., Orme-Johnson, W.H. et De Luca, H.F.: Mitochondrial cytochrome P-450. A component of chick kidney 25-hydroxycholecalciferol-1 α -hydroxylase. *J. Biol. Chem.*, **249**: 3026-3033, 1974.
40. Ghazarian, J.G. et De Luca, H.F.: 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase: a specific requirement for NADPH and a hemoprotein component in chick kidney mitochondria. *Arch. Biochem.*, **160**: 63-72, 1974.
41. Glazko, A.J.: Diphenylhydantoin metabolism. A prospective review. *Drug Metab. Dispos.*, **1**: 711-714, 1973.
42. Glisson, F., Bate, G. et Regemorter, A.: De rachitide sive morbo puerili qui valgo. The rickets diciture. Première édition, 1650.
43. Gray, R., Boyle, I. et De Luca, H.F.: Vitamin D metabolism: the role of kidney tissue. *Science*, **172**: 1232-1234, 1971.
44. Gray, R.W., Omdahl, J.L., Ghazarian, J.G. et De Luca, H.F.: 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase. Subcellular location and properties. *J. Biol. Chem.*, **247**: 7528-7532, 1972.
45. Haddad, Jr., J.G. et Chyu, J.C.: Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J. Clin. Endocr.*, **33**: 992-995, 1971.
46. Hahn, T.J., Birge, S.J., Scharp, S.C. et Avioli, L.V.: Vitamin D metabolism and phenobarbital therapy. *Clin. Res.*, **19**: 50, 1971.
47. Hahn, T.J., Birge, S.J., Scharp, C.R. et Avioli, L.V.: Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J. Clin. Invest.*, **51**: 741-748, 1972.
48. Hahn, T.J., Hendin, B.A., Scharp, C.R. et Haddad, Jr., J.G.: Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycholecalciferol levels in adults. *New Engl. J. Med.*, **287**: 900-904, 1972.
49. Hahn, T.J., Hendin, B.A., Scharp, C.R., Boisseau, V.C. et Haddad, J.G.: Serum 25-hydroxycholecalciferol levels and bone mass in children on chronic anticonvulsant therapy. *New Engl. J. Med.*, **292**: 550-554, 1975.
50. Haussler, M.R., Myrtle, J.F. et Norman, A.W.: The association of a metabolite of vitamin D₃ with intestinal mucosa chromatin *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, **243**: 4055-4064, 1968.
51. Haussler, M.R., Boyce, D.W., Littledike, E.T. et Rasmussen, H.: A rapidly acting metabolite of vitamin D₃. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (Wash.), **68**: 177-181, 1971.
52. Herrath, von D., Kraft, D., Schaeffer, K. et Koeppe, P.: Influence of phenobarbital and diphenylhydantoin on vitamin D metabolism and calcium retention in rats. *Res. Exp. Med.*, **158**: 194-204, 1972.
53. Holick, M.F. et De Luca, H.F.: A new chromatographic system for vitamin D₃ and its metabolites: resolution of a new vitamin D₃ metabolite. *J. Lipid Res.*, **12**: 460-465, 1971.
54. Holick, M.F., Schnoes, H.K. et De Luca, H.F.: Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D₃ metabolically active in the intestine. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (Wash.), **68**: 803-804, 1971.
55. Holick, M.F., Schnoes, H.K., De Luca, H.F., Suda, T. et Cousins, R.J.: Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochemistry*, **10**: 2799-2804, 1971.
56. Holick, M.F., Kleinek-Sossaller, A., Schnoes, H.K., Kasten, P.M., Boyle, I.T. et De Luca, H.F.: 1,24,25-trihydroxyvitamin D₃. A metabolite of vitamin D₃ effective on intestine. *J. Biol. Chem.*, **248**: 6691-6696, 1973.
57. Holick, M.F., Frommer, S., McNeill, S., Richtand, N., Henley, J. et Potts, Jr., J.T.: Conversion of 7-dehydrocholesterol to vitamin D₃ *in vivo*. Isolation and identification of previtamin D₃ from skin. Third Workshop on Vitamin D, Asilomar, 1977.
58. Holman, C.A., Mawer, E.B. et Smith, D.J.: Tissue distribution of cholecalciferol (vitamin D₃) in the rat. *Biochem. J.*, **120**: 29P, 1970.
59. Horsting, M. et De Luca, H.F.: *In vitro* production of 25-hydroxycholecalciferol. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **36**: 251-256, 1969.
60. Hunter, J., Maxwell, J.D., Stewart, D.A., Parsons, V. et Williams, R.: Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. *Brit. Med. J.*, **4**: 202-204, 1971.
61. Jubiz, W., Haussler, M.R., Tolman, K.G. et McCain, T.A.: Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients on anticonvulsant drugs. *Clin. Res.*, **24**: 255A, 1976.
62. Knutson, J.C. et De Luca, H.F.: 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase. Subcellular location and properties. *Biochemistry*, **13**: 1543-1548, 1974.
63. Koch, H.U., Kraft, D., von Herrath, D. et Schaeffer, K.: Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. *Epilepsia*, **13**: 829-834, 1972.
64. Kodicek, E.: Metabolic studies on vitamin D. Dans: Ciba Found. Symp. Bone Structure and Metabolism, éd. Wolstenholme, G.W.E. et O'Connor, C.M., p. 161-174, Little, Brown, Boston, 1956.
65. Kodicek, E.: The metabolism of vitamin D. Dans: Proc. 4th Int. Congr. Biochem., Vienne, 1958, H. Umbreit et H. Molitor, Eds., Pergamon Press, p. 198-208, 1960.
66. Kruse, R.: Osteopathies bei antiepileptischer landzeittherapie. *Mtschr. Kinderheilk.*, **116**: 378-380, 1968.
67. Larkins, R.G., MacAuley, S.J., Colston, K.W., Evans, I.M.A., Galante, L.S. et MacIntyre, I.: Regulation of vitamin-D metabolism without parathyroid hormone. *Lancet*, **2**: 289-291, 1973.
68. Lawson, D.E.M., Wilson, P.W. et Kodicek, E.: Metabolism of vitamin D: a new cholecalciferol metabolite, involving loss of hydrogen at C-1, in chick intestinal nuclei. *Biochem. J.*, **115**: 269-277, 1969.
69. Lawson, D.E.M., Fraser, D.R., Kodicek, E., Morris, H.R. et Williams, D.H.: Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* (Lond.), **230**: 228-230, 1971.
70. Lifshitz, F. et MacLaren, N.K.: Vitamin D-dependant rickets in institutionalized, mentally retarded children receiving long-term anticonvulsant therapy. I. A survey of 288 patients. *J. Pediatrics*, **83**: 612-620, 1973.
71. Lund, J. et De Luca, H.F.: Biologically active metabolite of vitamin D₃ from bone, liver, and blood serum. *J. Lipid Res.*, **7**: 739-744, 1966.
72. MacGregor, R.R., Hamilton, J.W. et Cohn, D.V.: The induction of calcium-binding protein biosynthesis by vitamin D₃ and 25-hydroxycholecalciferol. *Clin. Orthop.*, **78**: 83-89, 1971.
73. MacLaren, N. et Lifshitz, F.: Vitamin D-dependency rickets in institutionalized, mentally retarded children on long term anticonvulsant therapy. II. The response to 25-hydroxycholecalciferol and to vitamin D₃. *Pediat. Res.*, **7**: 914-922, 1973.
74. Mawer, E.B., Backhouse, J., Holman, C.A., Lumb, G.A. et Stanbury, S.W.: The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin. Sci.*, **43**: 413-431, 1972.
75. McCollum, E.V. et Simmonds, N.: Studies on experimental rickets. VIII. The production of rickets by diets low in phosphorus and fat-soluble A. *J. Biol. Chem.*, **47**: 507-527, 1921.
76. McCollum, E.V., Simmonds, N., Becker, J.E. et Shipley, P.G.: Studies on experimental rickets: diet composed principally of purified foodstuffs for use with the "line test" for vitamin D studies. *J. Biol. Chem.*, **65**: 97-100, 1925.
77. Mellanby, E.: An experimental investigation on rickets. *Lancet*, **1**: 407-412, 1919.
78. Morii, H. et De Luca, H.F.: Relationship between vitamin D deficiency, thyrocalcitonin, and parathyroid hormone. *Amer. J. Physiol.*, **213**: 358-362, 1967.
79. Myrtle, J.F. et Norman, A.W.: Vitamin D: a cholecalciferol metabolite highly active in promoting intestinal calcium transport. *Science*, **171**: 79-82, 1971.
80. Neville, H.F. et DeLuca, H.F.: The synthesis of (1,2-³H) vitamin D₃ and the tissue localization of a 0.25 μ g (10 I.U.) dose per rat. *Biochemistry* (Wash.), **5**: 2201-2207, 1966.
81. Nicolaysen, R.: Studies upon the mode of action of vitamin D. II. The influence of vitamin D on the faecal output of endogenous calcium and phosphorus in the rat. *Biochem. J.*, **31**: 107-121, 1937.
82. Nicolaysen, R.: Studies upon the mode of action of vitamin D. III. The influence of vitamin D on the absorption of calcium and phosphorus in the rat. *Biochem. J.*, **31**: 122-129, 1937.
83. Nicolaysen, R.: Studies upon the mode of action of vitamin D. IV. The absorption of calcium chloride, xylose, and sodium sulphate from isolated loops of the small intestine and of calcium chloride from the abdominal cavity in the rat. *Biochem. J.*, **31**: 323-328, 1937.
84. Nicolaysen, R.: The absorption of calcium as a function of the body saturation with calcium. *Acta Physiol. Scand.*, **5**: 200-211, 1943.
85. Norman, A.W. et De Luca, H.F.: The preparation of H³-vitamins D₂ and D₃ and their localizations in the rat. *Biochemistry* (Wash.), **2**: 1160-1168, 1963.
86. Norman, A.W., Midgett, R.J. et Nowicki, H.G.: 1,25-dihydroxycholecalciferol: identification of the proposed active form of vitamin D₃ in the intestine. *Science*, **173**: 51-54, 1971.

87. Norman, A.W.: 1,25-hydroxyvitamin D₃: a kidney-produced steroid hormone essential to calcium homeostasis. *Amer. J. Med.*, **57**: 21-27, 1974.
88. Olson, Jr., E.B., Knutson, J.C., Bhattacharyya, M.H. et De Luca, H.F.: The effect of hepatectomy on the synthesis of 25-hydroxyvitamin D₃. *J. Clin. Invest.*, **57**: 1213-1220, 1976.
89. Omdal, J., Holick, M., Suda, T., Tanaka, Y. et De Luca, H.F.: Biological activity of 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Biochemistry (Wash.)*, **10**: 2935-2940, 1971.
90. Omdal, J.L., Gray, R.W., Boyle, I.T., Knutson, J. et De Luca, H.F.: Regulation of metabolism of 25-hydroxycholecalciferol by kidney tissue *in vitro* by dietary calcium. *Nature (New Biol.)*, **237**: 63-64, 1972.
91. Omdal, J.L. et De Luca, H.F.: Regulation of vitamin D metabolism and function. *Physiol. Rev.*, **53**: 327-372, 1973.
92. Ponchon, G. et De Luca, H.F.: Metabolites of vitamin D₃ and their biological activity. *J. Nutr.*, **99**: 157-167, 1969.
93. Ponchon, G., Kennan, A.L. et De Luca, H.F.: Activation of vitamin D by the liver. *J. Clin. Invest.*, **48**: 2032-2037, 1969.
94. Ponchon, G., De Luca, H.F. et Suda, T.: Metabolism of (1,2)³H-vitamin D₃ and (26,27)³H-25-hydroxyvitamin D₃ in rachitic chicks. *Arch. Biochem.*, **141**: 397-408, 1970.
95. Ponchon, G.: Le métabolisme de la vitamine D. Editions Arscia, S.A., Bruxelles et Librairie Maloine, S.A., Paris, 1973.
96. Raisz, L.G., Trummel, C.L. et Simmons, H.: Induction of bone resorption in tissue culture: prolonged response after brief exposure to parathyroid hormone on 25-hydroxycholecalciferol. *Endocrinology*, **90**: 744-751, 1972.
97. Raisz, L.G., Trummel, C.L., Holick, M.F. et De Luca, H.F.: 1,25-dihydroxycholecalciferol: a potent stimulation of bone resorption in tissue culture. *Science*, **175**: 768-796, 1972.
98. Rasmussen, H., Wong, M., Birkle, D. et Goodman, D.B.P.: Hormonal control of the renal conversion of 25-hydroxycholecalciferol to 1,25-dihydroxycholecalciferol. *J. Clin. Invest.*, **51**: 2502-2504, 1972.
99. Ray, A.K. et Rao, D.B.: Calcium metabolism in elderly epileptic patients during anticonvulsant therapy. *J. Amer. Geriat. Soc.*, **22**: 222-225, 1974.
100. Redel, J., Bell, P.A., Bazely, N., Calando, Y., Delbarre, F. et Kodicek, E.: The synthesis and biological activity of 25,26-dihydroxycholecalciferol, a polar metabolite of vitamin D₃. *Steroids*, **24**: 463-476, 1974.
101. Richens, A. et Rowe, D.J.F.: Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Brit. Med. J.*, **4**: 73-76, 1970.
102. Rosenstreich, S.J., Rich, C. et Volwiler, W.: Deposition in and release of vitamin D₃ from body fat: evidence for storage site in the rat. *J. Clin. Invest.*, **50**: 679-687, 1971.
103. Sanders, G.M., Pot, J. et Havinga, E.: Some recent results in the chemistry and stereochemistry of vitamin D and its isomers. *Fortschr. Chem. Organ. Naturstoffe*, **27**: 131-157, 1969.
104. Schaefer, K., Kraft, D., Herrath, von D. et Ophz, A.: Intestinal absorption of vitamin D₃ in epileptic patients and phenobarbital treated rats. *Epilepsia*, **13**: 509-519, 1972.
105. Schmid, F.: Osteopathien bei antiepileptischer dauerbehandlung. *Fortschr. Med.*, **85**: 381-382, 1967.
106. Silver, J., Neale, G. et Thompson, G.R.: Effect of phenobarbitone treatment on vitamin D metabolism in mammals. *Clin. Sci.*, **46**: 433-438, 1974.
107. Smith, J.E. et Goodman, D.W.S.: The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma. *J. Clin. Invest.*, **50**: 2159-2167, 1971.
108. Sotaniemi, E.A., Kakarainen, H.K., Puranem, J.A. et Lahti, R.O.: Radiologic bone changes and hypocalcemia with anticonvulsant therapy in epilepsy. *Ann. Intern. Med.*, **77**: 389-394, 1972.
109. Stamp, T.C.B., Round, J.M., Rowe, D.J.F. et Haddad, J.G.: Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Brit. Med. J.*, **4**: 9-12, 1972.
110. Stamp, T.C.B.: Effects of long-term anticonvulsant therapy on calcium and vitamin D metabolism. *Proc. R. Soc. Med.*, **67**: 64-68, 1974.
111. Suda, T., De Luca, H.F. et Tanaka, Y.: Biological activity of 25-hydroxyergocalciferol in rats. *J. Nutr.*, **100**: 1049-1052, 1970.
112. Suda, T., De Luca, H.F., Schnoes, H.K., Ponchon, G., Tanaka, Y. et Holick, M.F.: 21, 25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D₃ preferentially active on bone. *Biochemistry (Wash.)*, **9**: 2917-2922, 1970.
113. Suda, T., De Luca, H.F., Schnoes, H.K., Tanaka, Y. et Holick, M.F.: 25, 26-dihydroxycholesterol, a metabolite of vitamin D₃ with intestinal calcium transport activity. *Biochemistry (Wash.)*, **9**: 4776-4780, 1970.
114. Tanaka, Y., De Luca, H.F., Omdahl, J. et Holick, M.F.: Mechanism of action of 1,25-dihydroxycholecalciferol on intestinal calcium transport. *Proc. Nat. Acad. Sci., (Wash.)*, **68**: 1286-1288, 1971.
115. Tanaka, Y. et De Luca, H.F.: Bone mineral mobilization activity of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D. *Arch. Biochem.*, **146**: 574-578, 1971.
116. Tanaka, Y. et De Luca, H.F.: The control of 25-hydroxyvitamin D by inorganic phosphorus. *Arch. Biochem.*, **154**: 566-574, 1973.
117. Tanaka, Y., Frank, H. et De Luca, H.F.: Intestinal calcium transport: stimulation by low phosphorus diets. *Science*, **181**: 564-566, 1973.
118. Trummel, G.L., Raisz, L.G., Blunt, J.W. et De Luca, H.F.: 25-hydroxycholecalciferol: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Science*, **163**: 1450-1451, 1969.
119. Turton, C.W.G., Stanley, P., Stamp, T.C.B. et Maxwell, J.D.: Altered vitamin D metabolism in pregnancy. *Lancet*, **1**: 222-225, 1977.
120. Tsal, H.C., Midgett, R.J. et Norman, A.W.: Studies on calciferol metabolism. VII. The effects of actinomycin D et cycloheximide on the metabolism, tissue and subcellular localization and action of vitamin D₃. *Arch. Biochem.*, **157**: 339-347, 1973.
121. Velentzas, C., Oreopoulos, D.G., Brandes, L., Wilson, D.R. et Marquez-Julio, A.: Abnormal vitamin D levels. *Ann. Intern. Med.*, **86**: 198, 1977.
122. Velluz, L., Amiard, G. et Petit, A.: Le précalciférol. Ses relations d'équilibre avec le calciférol. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **16**: 501-507, 1949.
123. Villareale, M., Gould, L.V., Wasserman, R.H., Barr, A., Chiroff, R.T. et Bergstrom, W.H.: Diphenylhydantoin: effects on calcium metabolism in the chick. *Science*, **183**: 671-673, 1974.
124. Whistler, D.: De marbo puerili arglorum quam patrio idiomate indiginae vocant. The rickets: M.D. Thesis, Leyden, 1645.

LE CIRRHOTIQUE ET LE SHUNT PORTO-CAVE EN 1977

Pierre-Michel HUET, Ph.D.¹, Denis MARLEAU², Pierre LAVOIE³,
Serge TANGUAY⁴ et André VIALLET⁵

Il y a déjà 3 ans, le traitement de l'hypertension portale des patients cirrhotiques aboutissait, d'une certaine façon, à une impasse¹ et aucun progrès sensible n'est apparu jusqu'à ce jour. Les anastomoses porto-caves « prophylactiques », c'est-à-dire chez des cirrhotiques n'ayant pas encore eu d'hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes, venaient d'être définitivement écartées par quatre études contrôlées²⁻⁵. Tous les espoirs s'étaient portés sur les anastomoses « thérapeutiques », c'est-à-dire chez les cirrhotiques qui avaient déjà eu, au moins une fois, une rupture de varices oesophagiennes, d'autant qu'un rapport préliminaire des plus encourageant venait d'être publié⁶. Malheureusement, fin 1974 déjà, deux études contrôlées des shunts « thérapeutiques » infirmaient ces résultats⁷⁻⁸ et ce n'est pas la troisième étude arrivant de France deux ans plus tard⁹ qui se montra plus optimiste! Si de nouvelles hémorragies digestives par rupture de varices étaient effectivement prévenues par le shunt porto-cave (alors qu'elles étaient la cause principale du décès chez les patients non opérés), cet avantage était largement contrebalancé par une incidence importante d'insuffisance hépatique terminale ou d'encéphalopathie chronique chez les patients opérés. De plus, si l'on considère la survie des patients comme le seul critère de réussite ou d'échec, la valeur du shunt porto-cave « thérapeutique » semble bien

aléatoire puisque la courbe de survie, dans ces trois études cumulées, est à peu près identique chez les patients opérés ou non opérés¹.

Faut-il donc abandonner le shunt porto-cave? Avant de répondre à cette question, toujours d'actualité, il convient d'analyser plus en détail les différentes études qui le mettent en accusation. D'abord le critère d'évaluation choisi est-il objectif? Certainement « la vie ou la mort », le tout ou rien, semble le critère absolu. Pourtant, si le shunt porto-cave traite l'hypertension portale et les varices oesophagiennes, il n'en traite pas la cause, la cirrhose hépatique. En effet, la cirrhose, déjà avancée dans son évolution puisqu'elle s'accompagne d'une hypertension portale importante, peut continuer d'évoluer pour son propre compte, en particulier chez les alcooliques qui continuent de boire de l'alcool. Ainsi, chez plus d'un cinquième de tous les patients « opérés » ou « non opérés », les causes de décès ne sont pas l'hypertension portale et/ou sa chirurgie mais les complications inhérentes à leur pathologie de base, la cirrhose (hépatome, septicémie, tuberculose, hépatite virale fulminante, etc.); parfois, les causes en sont complètement indépendantes (hématomes intra-crâniens, cancers, etc.) ou sont directement reliées à l'alcoolisme (delirium tremens, pancréatites ou gastrites aiguës hémorragiques). Enfin, l'insuffisance hépatique terminale, associée ou non à un syndrome hépatorénal et qui se trouve être la complication la plus redoutée du shunt porto-cave, est malgré tout responsable d'environ un quart des décès chez les patients « non opérés ». Après shunt porto-cave, cette incidence augmente de façon significative et c'est ce qu'il faut retenir.

Un autre critère souvent utilisé dans l'évaluation du shunt porto-cave est la présence ou l'absence d'encéphalopathie porto-systémique. C'est sans doute un des critères le plus fiable car il traduit directement l'incapacité du foie à remplir son rôle, en particulier dans le métabolisme des acides aminés. Cependant, avec Mutchnick, Lerner et Conn, nous pouvons classer les encéphalopathies hépatiques en deux groupes dont la physiopathologie et surtout le pronostic pour chaque patient différent

¹ Professeur adjoint de recherches, Service d'hépatologie, Département de médecine et Centre de recherches cliniques, Hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.

² Professeur adjoint, Service d'hépatologie, Département de médecine et Centre de recherches cliniques, Hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.

³ Professeur titulaire, directeur, Département de chirurgie, Hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.

⁴ Professeur adjoint, Département de chirurgie, Hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.

⁵ Professeur titulaire, Service d'hépatologie, Département de médecine et Centre de recherches cliniques, Hôpital Saint-Luc et Université de Montréal.

Travail subventionné par le Conseil de recherches médicales du Canada.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Pierre-Michel Huet, Hôpital Saint-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal, Qué. H2X 3J4.

sensiblement¹⁰: d'une part, les encéphalopathies transitoires et secondaires généralement à un facteur déclenchant extra-hépatique (en particulier, une hémorragie digestive, une infection bactérienne ou virale, ou la prise de divers médicaments comme les barbituriques ou anxiolytiques); ces encéphalopathies, même si elles peuvent entraîner un coma grade III, sont presque toujours complètement réversibles lorsque la cause en est traitée. En dehors de ces épisodes aigus, les patients peuvent mener une vie tout à fait normale. D'autre part, les encéphalopathies sévères, chroniques et spontanées (c'est-à-dire où aucune cause spécifique peut être retrouvée) et qui doivent être traitées par une diète pauvre en protéines (< 40 g par jour) associée à un traitement prolongé par de la néomycine ou du lactulose. Ces encéphalopathies sont graves car le plus souvent les patients sont incapables de mener une vie normale. Il est donc important de bien définir quel type d'encéphalopathie présente chaque patient et malheureusement c'est ce qui est difficile de déterminer d'après les différentes études contrôlées des shunts « thérapeutiques ». Cependant, Mutchnich et coll., utilisant une de ces études contrôlées des shunts porto-caves prophylactiques et une série personnelle de shunts « thérapeutiques » ont pu mettre en évidence la relation entre le shunt et le type d'encéphalopathie présentée par les patients¹⁰. Ainsi, l'incidence des encéphalopathies transitoires et secondaires à un facteur déclenchant ne semblait pas modifiée par le shunt porto-cave; par contre, des encéphalopathies sévères et chroniques, presque inexistantes avant l'intervention ou chez les patients non opérés (témoins), apparaissaient de façon significative chez près de 25% des patients après le shunt porto-cave.

Faut-il donc abandonner le shunt porto-cave et en particulier le shunt porto-cave terminolatéral puisqu'il double l'incidence de l'insuffisance hépatique terminale et qu'il est responsable d'une encéphalopathie porto-systémique chronique chez près d'un quart de patients?

Tous ceux qui auront perdu des patients après hémorragies digestives massives ou récidivantes, et en particulier après une des complications du traitement médical et de la sonde de Blakemore, continueront de croire en son efficacité et surtout son indication. Mais il est impératif, d'une part, de mieux sélectionner les patients, d'autre part de mieux choisir la technique opératoire. C'est-à-dire : 1) il faut pouvoir prédire quels patients vont rompre à nouveau leurs varices et qui ont donc réellement besoin d'une chirurgie de décompression ; 2) il faut pouvoir prédire quels patients vont tolérer un shunt porto-cave terminolatéral et quels patients vont né-

cessiter une autre chirurgie de décompression ; 3) enfin, dans ce dernier cas, il faut déterminer la technique chirurgicale la plus appropriée pour chaque patient.

1. *Qui va saigner à nouveau?*

Il est actuellement impossible de répondre à cette question pourtant primordiale. Certains patients vont saigner une ou deux fois de leurs varices oesophagiennes puis ne présenteront plus jamais d'hémorragie digestive. Certains autres vont présenter des hémorragies récidivantes et à chaque fois sévères, jusqu'à ce qu'une décision chirurgicale soit prise, si elle est encore possible.

Cependant, dans une étude récente chez 19 patients avec hypertension portale intra-hépatique, Viallet et coll. font un premier pas vers une réponse¹¹. Chez les 19 patients, une hémorragie par rupture de varices avait été diagnostiquée lors de l'endoscopie d'urgence. Chez tous ces patients, le degré d'hypertension portale mesuré par le gradient porto-hépatique était supérieur à 12 mm Hg, un seul patient ayant un gradient inférieur à 14.5 mm Hg; dans cette étude, le gradient porto-hépatique était calculé par la différence entre la pression portale libre et la pression sus-hépatique libre; chez les sujets cirrhotiques, la pression portale libre est identique à la pression sus-hépatique bloquée¹² et un cathétérisme hépatique peut donc permettre de mesurer le gradient porto-hépatique même si l'on n'a pas accès directement à la veine porte. Ces résultats indiquent que les patients ayant un gradient porto-hépatique élevé peuvent être considérés comme des candidats probables à une hémorragie par rupture de varices (« potential bleeder ») même si ce paramètre ne peut être utilisé dans le diagnostic d'un épisode hémorragique. Cependant, un gradient porto-hépatique inférieur à 12 mm Hg suggère fortement que les varices ne sont pas la cause d'une hémorragie digestive haute chez un patient porteur de varices oesophagiennes. Ces études hémodynamiques peuvent être nécessaires lorsqu'une chirurgie de dérivation est considérée chez un patient porteur de varices importantes et chez qui l'endoscopie d'urgence n'a pu objectiver la cause de l'hémorragie ou d'hémorragies récidivantes.

2. *Quel patient va tolérer un shunt porto-cave terminolatéral?*

Lorsque l'on analyse les études contrôlées des shunts thérapeutiques, les patients opérés semblent se diviser en deux groupes d'égale importance : un groupe de patients tolère très bien le shunt porto-cave et la perte de tout le sang portal et un autre groupe de patients présente une détérioration rapide

avec de l'encéphalopathie hépatique et/ou une insuffisance hépatique. Il n'existait aucune différence dans l'évaluation clinique ni dans les paramètres biologiques entre ces deux groupes ; de plus les tests de fonctions hépatiques usuels (tels la bilirubine, l'albumine et le temps de prothrombine) n'étaient pas modifiés après le shunt porto-cave⁸. Dans ces études, aucune donnée hémodynamique, soit pré-opératoire, soit per-opératoire, n'a été obtenue.

Jusqu'à présent, la plupart des données hémodynamiques, soit pré-opératoires, soit per-opératoires, utilisées généralement dans la sélection des patients en vue d'une chirurgie de décompression n'ont pu être mises en corrélation avec l'évolution clinique post-opératoire^{13, 14}, si bien que la question de leur utilité a été posée^{13, 15}. Cependant, l'importance du débit portal n'a jamais été estimée avant l'intervention soit quantitativement, soit qualitativement : c'est-à-dire, d'une part, sa valeur absolue ou relative en rapport avec le débit hépatique total, d'autre part, sa valeur fonctionnelle par rapport aux deux principales populations cellulaires hépatiques. L'estimation de ces deux paramètres prend toute son importance si l'on considère que les shunts porto-caves (termino-latéraux) s'accompagnent d'une perte complète du flux portal vers le foie. C'est pourquoi certains espoirs ont été mis dans la réponse de l'artère hépatique, c'est à dire l'éventuelle augmentation du débit de l'artère hépatique lors du shunt porto-cave. En 1971, Zimmon et coll. ont proposé une méthode indirecte par l'étude de la variation de la pression sus-hépatique bloquée au cours d'une dérivation du sang portal par un cathéter ombilico-portal et réinjection dans une veine périphérique. Les patients dont la pression sus-hépatique bloquée se maintient semblent mieux tolérer le shunt porto-cave et ce phénomène pourrait s'expliquer par une compensation du débit artériel hépatique¹⁶. Cependant, cette hypothèse n'a pas été vérifiée ni confirmée par d'autres auteurs. Récemment, Burchell et coll. ont rapporté que les patients dont le débit artériel hépatique, mesuré grâce à un débitmètre électromagnétique, augmentait de façon significative (> 100 ml/min) après réalisation du shunt porto-cave terminolatéral, semblaient mieux tolérer l'acte chirurgical¹⁷. Cependant, l'utilisation du débitmètre électromagnétique est délicate surtout en situation aiguë, abdomen ouvert, et les débits mesurés peuvent être modifiés par l'anesthésie et la dissection du plexus nerveux périartériel.

3. *Quelle est la technique chirurgicale la plus appropriée?*

Plusieurs techniques chirurgicales ont été proposées dans le but de préserver en partie le débit portal

vers le foie tout en décompressant le système veineux portal, comme le shunt spléno-rénal distal¹⁸ et l'artérialisation de la veine porte associée à un shunt porto-cave terminolatéral^{19, 20}. Les rapports préliminaires sont encourageants mais aucune étude contrôlée n'a encore confirmé ces résultats. Cependant, ces techniques sont longues, de réalisation difficile et nécessitent une équipe chirurgicale bien entraînée, ne pouvant être, par conséquent, proposées à tous les patients.

Impliquée depuis plus de 10 ans dans l'investigation hémodynamique des patients ayant une hypertension portale, notre équipe a proposé récemment une hypothèse originale basée sur une étude rétrospective dans le but de répondre aux deux dernières questions posées ci-dessus (Rapport présenté au Congrès de l'International Association for the Study of the Liver (IASL), à Pecs, Hongrie, 20-23 juin 1976, et publié sous forme d'abstract dans 21).

Chez les patients cirrhotiques, l'extraction hépatique du vert d'Indocyanine (par les hépatocytes) ou celle de microagrégats d'albumine I²⁵ (par les cellules de Küpffer) peut être utilisée comme un indice du débit portal fonctionnel²². Il existe en effet une corrélation étroite entre l'extraction de ces substances, épurées par deux populations cellulaires différentes.

L'hypothèse suivante a été formulée : l'évolution clinique des patients cirrhotiques après un shunt porto-cave devrait être très différente selon que leur débit portal fonctionnel présente une diminution modérée ou une diminution importante. Si le débit portal fonctionnel est diminué de façon modérée, l'interruption du flot portal devrait entraîner des modifications majeures de la perfusion hépatique et ainsi, les patients devraient avoir plus tendance à développer de l'encéphalopathie ou de l'insuffisance hépatique. Par contre, si le débit portal fonctionnel présente une diminution importante, l'interruption du flot portal ne devrait apporter que des modifications mineures de la perfusion hépatique et ainsi, les malades devraient présenter moins d'encéphalopathie ou d'insuffisance hépatique après le shunt porto-cave.

Cette étude rétrospective a été faite chez 30 cirrhotiques qui ont subi un shunt porto-cave thérapeutique en utilisant l'extraction du vert d'Indocyanine comme un index du débit portal fonctionnel. Il y avait deux groupes de patients : un groupe de 20 patients avec un shunt porto-cave uniquement et un groupe de 10 patients avec un shunt porto-cave associé à une artérialisation de la veine porte. Au moment de l'étude, aucun patient n'avait d'ascite, d'ictère ou d'hépatite alcoolique et il n'existait pas de

différence significative en ce qui concerne les paramètres biologiques usuels, tels que la bilirubine, le temps de prothrombine et le taux d'albumine sérique. Aucun de ces patients n'avait présenté d'encéphalopathie hépatique spontanée. Tous les patients ont eu une étude hémodynamique comportant un cathétérisme combiné de la veine ombilicale et d'une veine sus-hépatique : tous les patients avaient une hypertension portale sévère avec un gradient porto-hépatique supérieur à 13.5 mm Hg. Cependant, il existait une grande variation dans l'extraction hépatique du vert d'Indocyanine d'un patient à l'autre avec un minimum de 3.3 et un maximum de 43.8% ($N > 50\%$).

Dans le premier groupe de 20 patients avec un shunt porto-cave uniquement, 19 patients ont été suivis de 1 à 50 mois (moyenne : 18 mois). Sept patients ont présenté une encéphalopathie hépatique ; ces 7 patients avaient une extraction de l'I.C.G. au-dessus de 20% avec une extraction moyenne de 33.7%. Ces patients pouvaient être considérés comme ayant un débit portal fonctionnel modérément diminué. Par contre, aucun cas d'encéphalopathie n'a été rapporté chez 12 patients dont l'extraction de l'I.C.G. était en dessous de 20%. L'extraction moyenne était de 11.1% chez ces patients qui peuvent être considérés comme ayant un débit portal fonctionnel modérément diminué. Parmi les 19 patients, il y eut 9 décès mais un seul a été rattaché à une insuffisance hépatique rapidement progressive ; ce patient avait une extraction de 41.8%.

Dans le second groupe de 10 patients avec shunt porto-cave associé avec une artérialisation de la veine porte, 7 patients ont été suivis de 12 à 50 mois (moyenne : 24.3). Dans ce groupe de patients, il n'y eut pas d'encéphalopathie ou d'insuffisance hépatique. Trois patients avaient une extraction de l'I.C.G. basse et par conséquent un débit portal fonctionnel diminué de façon importante. Par contre, quatre patients avaient une extraction au-delà de 20% avec une extraction moyenne de 31.9% et peuvent être considérés comme ayant un débit portal fonctionnel modérément diminué. Ces patients avec un shunt porto-cave plus une artérialisation de la veine porte appartenaient au même sous-groupe de patients qui ont développé de l'encéphalopathie et une insuffisance hépatique après un shunt porto-cave uniquement.

Ces résultats préliminaires suggèrent que a) les patients cirrhotiques ayant un débit portal fonctionnel très diminué ont moins tendance à développer de l'encéphalopathie après un shunt porto-cave que les patients ayant un débit portal fonctionnel peu

modifié ; b) l'association d'une artérialisation de la veine porte à un shunt porto-cave peut être bénéfique pour les patients cirrhotiques ayant un débit portal fonctionnel peu diminué.

Ces résultats sont très prometteurs mais doivent être confirmés par une étude prospective. Une telle étude contrôlée et prospective des traitements des hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes ou gastriques est déjà entreprise à l'Hôpital Saint-Luc chez les patients porteurs d'une cirrhose alcoolique. Les trois traitements étudiés sont: 1) un traitement médical dans le but de contrôler temporairement chaque épisode hémorragique (c'est-à-dire transfusion de sang, mise en place d'une sonde de Blakemore, perfusion sélective de vasopressine et lavages gastriques à l'eau glacée); 2) un traitement chirurgical consistant en une anastomose porto-cave terminolatérale isolée ; 3) enfin, un traitement chirurgical consistant en une anastomose porto-cave terminolatérale associée à une artérialisation de la veine porte. Les deux traitements chirurgicaux ont pour but de contrôler définitivement l'hypertension portale de ces patients. Il devrait être ainsi possible de répondre à plusieurs problèmes majeurs chez les patients porteurs d'une cirrhose alcoolique et qui ont une hypertension portale importante. En particulier, il devrait être possible de vérifier notre hypothèse de base, c'est-à-dire l'hypothèse selon laquelle la différence entre les divers traitements proposés dépendra du débit portal fonctionnel, ainsi que le suggère notre étude rétrospective. Ce paramètre peut être évalué par la mesure de l'extraction du vert d'Indocyanine qui est une technique relativement simple, sans danger, et qui peut être réalisée dans tous les centres hospitaliers universitaires. Cette technique nécessite en effet une veine périphérique pour l'injection du colorant, une canule artérielle pour déterminer la concentration du colorant avant le foie et un cathétérisme sus-hépatique pour déterminer la concentration du colorant après le foie. Le dosage sérique du vert d'Indocyanine peut-être fait par tout spectrophotomètre faisant des lectures à 800 nm.

Il devrait donc être possible avec un minimum d'investissement clinique et matériel de sélectionner l'acte thérapeutique le plus bénéfique à long terme pour chaque patient.

Résumé

En 1977, la valeur du shunt porto-cave, même chez les patients ayant déjà présenté une hémorragie par rupture de varices oesophagiennes, semble bien aléatoire puisque chez ces patients, la courbe de survie est à peu près identique, qu'ils aient été opérés ou non. Le shunt porto-cave est effectivement effi-

cace en ce qui concerne la prévention de nouvelles hémorragies, cause la plus fréquente de décès chez les patients non opérés. Par contre, après la chirurgie, l'incidence d'insuffisance hépatique terminale est doublée et une encéphalopathie chronique apparaît chez près d'un quart des patients.

Il apparaît donc impératif de mieux sélectionner les patients et de mieux choisir la technique opératoire, ce qui n'a pas été possible jusqu'à maintenant en utilisant les données hémodynamiques classiques pré ou per opératoires. Des données cliniques provenant d'une étude rétrospective suggèrent qu'une telle sélection peut être envisagée. Dans cette étude la valeur pronostique du débit portal fonctionnel, évalué par l'extraction du vert d'Indocyanine, a été évaluée chez 30 patients cirrhotiques ayant eu un shunt porto-cave thérapeutique. Dans 10 cas, une artérialisation de la veine porte avait été associée au shunt porto-cave terminolatéral. Les résultats préliminaires suggèrent que : a) les patients cirrhotiques ayant un débit portal fonctionnel très abaissé sont moins sujets à l'encéphalopathie que les patients ayant une diminution minime de ce paramètre; b) les cirrhotiques ayant un débit portal fonctionnel peu diminué semblent bénéficier cliniquement de l'artérialisation de la veine porte associée au shunt porto-cave. Cependant, ces résultats doivent être confirmés par une étude contrôlée et prospective qui est actuellement en cours à l'Hôpital Saint-Luc.

Summary

In 1977 the benefit of therapeutic portacaval shunt is no longer obvious since it does not affect, or only slightly affects the survival rate according to recent control studies. Portacaval shunt is effective in preventing recurrent gastrointestinal bleeding but it doubles the incidence of hepatic failure and is followed by chronic portosystemic encephalopathy in about a quarter of operated patients.

It seems mandatory to have a better selection of patients and of the operative techniques than in the past, where no preoperative hemodynamic data could be related to the postoperative

courses. Clinical data obtained from a retrospective study indicates that such a selection can be considered. In this study, the pronostic value of the functional portal blood supply to the liver, evaluated by the Indocyanine green extraction, was evaluated in 30 cirrhotic patients with therapeutic portacaval shunt. In 10 patients arterialization of the portal vein was associated with portacaval shunt. Preliminary results suggest that: a) cirrhotics with quite depressed functional portal blood supply tolerate better portacaval shunt than patients with slightly decreased values; b) cirrhotics with slightly decreased functional portal blood supply might benefit from portacaval shunt plus portal arterialization. However these data have to be confirmed by a control study which has actually begun at Hôpital Saint-Luc.

BIBLIOGRAPHIE

1. Conn, H.O. : *Gastroenterology*, **67** : 1065-1073, 1974.
2. Jackson, F.C., Perrin, E.B., Smith, A.G., Dagradi, A.E. et Nadal, H.M. : *Amer. J. Surg.*, **45** : 22-42, 1968.
3. Resnick, R.H., Chalmers, T.C., Ishihara, A.A.M., Garceau, A.J., Callow, A.D., Schimmel, E.M. et O'Hara, E.T. : *Ann. Int. Med.*, **70**: 675-688, 1969.
4. Conn, H.O. et Lindenmuth, W.W. : *New Eng. J. Med.*, **272** : 1255-1263, 1965.
5. Conn, H.O. et Lindenmuth, W.W., *Amer. J. Surg.*, **117** : 656-661, 1969.
6. Mikkelsen, W.P. : *Arch. Surg.* **108** : 302-305, 1974.
7. Jackson, F.C., Perrin, E.B., Felix, W.R. et Smith, T. : *Ann. Surg.*, **174** : 672-698, 1971.
8. Resnick, R.H., Iber, F.L., Ishihara, A.M., Chalmers, T.C., Zimmerman, H. et The Boston Inter-Hospital Liver Group. : *Gastroenterology*, **67** : 843-857, 1974.
9. Rueff, B., Prandi, D., Degos, F., Sicot, J., Degos, J.-D. Sicot, C., Maillard, J.N., Fauvert, R. et Benhamou, J.P. : *Lancet*, **1** : 655-659, 1976.
10. Mutchnick, M.G., Lerner, E. et Conn, H.O. : *Gastroenterology*, **66** : 1005-1019, 1974.
11. Viallet, A., Marleau, D., Huet, P.-M., Martin, F., Farley, A., Villeneuve, J.P. et Lavoie, P. : *Gastroenterology*, **69** : 1297-1300, 1975.
12. Viallet, A., Joly, J.-G., Marleau, D. et Lavoie, P. : *Gastroenterology* **59** : 372-375, 1970.
13. Burchell, A.R., Moreno, A.H., Panke, W.F. et Nealon, T.F. Jr. : *Surg. Gynecol. Obst.*, **138** : 359-369, 1974.
14. Smith, G.W. : *Ann. Surg.*, **179**: 782-790, 1974.
15. Reynolds, T.B. : *New Eng. J. Med.*, **290** : 1484-1485, 1974.
16. Zimmon, D.S. et Kessler, R.E. *Gastroenterology*, **64** : 166, 1973.
17. Burchell, A.R., Moreno, A.H., Panke, W.F. et Nealon, T.G. : *Ann. Surg.*, **184** : 289-300, 1976.
18. Warren, W.D., Fomon, J.J. et Zeppa, R. : *Ann. Surg.*, **169**: 652-660, 1969.
19. Adamsons, B.J., Kinkhabwala, M., Moskowitz, H., Himmelfarb, E., Minkowitz, S. et Lerner, B. : *Surg. Gynecol. Obst.*, **135** : 529-535, 1972.
20. Maillard, J.N., Rueff, B., Prandi, D. et Sicot, C. : *Arch. Surg.*, **108** : 315-320, 1974.
21. Huet, P.-M., Marleau, D., Lavoie, P., Lim, E., Tanguay, S. et Viallet, A. : *Gastroenterology*, **71** : 912, 1976.
22. Huet, P.-M., Marleau, D., Lavoie, P. et Viallet, A. : *Gastroenterology*, **70** : 74-81, 1976.

L'HÉMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE: RÉFLEXIONS SUR L'EXPÉRIENCE D'UNE ÉQUIPE MÉDICO-CHIRURGICALE

François MARTIN, F.R.C.P.(C)^{1,2}

L'hémorragie digestive haute présente un problème dont l'envergure hante l'esprit de tout clinicien. Son taux de mortalité est relativement élevé (variant de 15 à 30%) et son taux de morbidité n'est pas négligeable non plus, qu'il soit dû aux effets du choc prolongé, aux pneumonies d'aspiration, aux complications transfusionnelles et postopératoires.

Par contre, un diagnostic précoce et précis de la lésion qui saigne, une vigilance constante de l'état du malade et une action thérapeutique précoce appropriée apparaissent de façon évidente et peut-être même simpliste comme des démarches absolument essentielles dans le traitement efficace de ces hémorragies digestives hautes.

Il n'en reste pas moins que la coordination de ces démarches diagnostiques et thérapeutiques est très difficile mais essentielle. Nous croyons que seule une équipe médico-chirurgicale, prête à coordonner ses efforts selon un protocole rigide, peut réussir à réduire ce taux de morbidité et de mortalité qui entachent malheureusement ce grave syndrome clinique.

Depuis janvier 1970, une équipe de gastroentérologues et de chirurgiens digestifs décida d'assumer la responsabilité globale des hémorragies digestives hautes dans notre centre hospitalier. Par conviction, l'attitude diagnostique et thérapeutique agressive préconisée depuis un certain temps à cette époque fut adoptée. Durant cette période, 728 malades ont été traités par cette équipe. La confiance qui nous fut

accordée par l'ensemble du corps médical du centre hospitalier St-Luc, nous a permis d'acquérir une expérience des plus vastes sur le sujet, et c'est notre désir, dans le présent exposé, de vous faire partager la primeur de nos réflexions sur les résultats observés.

LE PROBLÈME

L'hémorragie digestive est celle qui origine en amont de l'angle de Treitz. Sa reconnaissance se fait facilement par l'anamnèse, par l'observation d'une hématomèse ou par la mise en place opportune d'une sonde naso-gastrique. Le retrait par cette sonde de sang ou d'un liquide teinté « marc de café », indique à coup sûr une spoliation sur le tractus digestif haut. Le méléna seul ou même les rectorragies n'excluent pas l'hémorragie digestive haute.

La réanimation du malade

La découverte d'une hémorragie digestive haute et l'évaluation grossière de son importance engage donc à une action thérapeutique immédiate visant d'abord à juguler l'hémorragie et aussi à corriger les effets de l'hypovolémie. La mise en place de la sonde naso-gastrique suivie de l'irrigation gastrique avec du sérum physiologique glacé aura chez beaucoup de patients un effet présumé de vasoconstriction qui contribue très souvent à l'arrêt, du moins momentané, de l'hémorragie selon la lésion en cause. De plus, le retrait des caillots sanguins de la cavité gastrique préparera l'examen endoscopique qui suivra et préviendra, dans certains cas, la pneumonie d'aspiration. L'irrigation est souvent considérée par certains comme fastidieuse et peu utile, mais notre expérience nous a convaincus que les bienfaits multiples qu'elle procure éventuellement au malade, en font au contraire une démarche très appropriée et essentielle qu'on se doit d'enseigner et de pratiquer.

Les démarches diagnostiques

Une fois l'hémorragie digestive haute observée ou démasquée, et le patient réanimé, notre groupe a toujours considéré l'endoscopie digestive haute, effectuée pendant l'épisode hémorragique, comme la seule démarche diagnostique pouvant préciser à la fois le site et la cause de l'hémorragie.

¹ En collaboration avec les départements de Médecine et de Chirurgie de l'hôpital St-Luc, les membres du service de gastroentérologie: les docteurs Alain Farley, FRCP (C) et Michel Gagnon, FRCP (C), les membres du service d'hépatologie: les docteurs Denis Marleau, FRCP(C), MSc, Michel Huer, CSPQ, PhD, Jean-Gil Joly, CSPQ, MSc et André Viallet, FRCP, les membres du service de chirurgie digestive: les docteurs Denis Bernard, FRCS (C), Roméo Lafrance, FRCS (C), Stephen Morgan, FRCS (C), et Daniel Tassé, FRCS (C) et les membres du service de chirurgie biliaire: les docteurs Pierre Lavoie, FRCS (C), Emilio Lim, FRCS (C), Serge Tanguay, FRCS (C) et Cyril Raymond, FRCS (C).

² Professeur agrégé du Département de médecine, Université de Montréal, chef du Service de gastroentérologie, Département de médecine, Hôpital Saint-Luc.

L'avènement des panendoscopes fibroptiques (oesogastroduodénoscopes) a permis d'accomplir rapidement, chez un patient conscient, cette démarche diagnostique, sans risquer à toutes fins utiles de complications ni de morbidité.

L'expérience nous a permis de confirmer les justifications théoriques d'une telle pratique. (Tableau I)

TABLEAU I
OESOGASTRODUODÉNOSCOPIE D'URGENCE

Justifications

1. Visualisation directe du *site* et de la *cause* de l'hémorragie.
2. Discrimination entre deux ou plusieurs lésions potentiellement hémorragiques.
3. Visualisation de lésions hémorragiques superficielles qui échappent aux examens radiologiques conventionnels.
4. Examen rapide, non différé, ni obstrué par la présence de baryum.

Le repas baryté, par ailleurs, en plus d'ignorer les lésions hémorragiques superficielles, ne peut confirmer d'une façon discriminatoire qu'une lésion observée radiologiquement est vraiment la source de la spoliation. De plus, l'addition de baryum aux caillots présents dans les cavités gastrique et bulbaire rend l'interprétation radiologique des plus difficiles. En conséquence, pour obvier aux imprécisions et aux retards diagnostiques, nous croyons par expérience que l'endoscopie digestive haute d'urgence doit toujours précéder le repas baryté. Ainsi, il devient évident, à l'usage, que le repas baryté n'a que très peu d'utilité dans le diagnostic des hémorragies digestives hautes.

L'artériographie sélective, dans les mains de radiologistes avertis, pourra, dans certains cas, mettre en évidence le site, mais non la cause d'hémorragie sur le tube digestif, à condition qu'aucun examen baryté n'ait été fait préalablement. À noter que l'hémorragie devra être active, et son débit devra dépasser un ml par minute pour qu'une conclusion sur le site anatomique de la spoliation soit valable. Cette technique diagnostique n'a été utilisée que très occasionnellement par notre groupe. Elle est rentable lorsque l'hémorragie persiste et qu'aucune lésion n'a été visualisée sur le tractus oesogastroduodéal par l'endoscopie haute.

L'EXPÉRIENCE RATIONALISÉE

L'analyse de 728 épisodes hémorragiques traités durant les sept dernières années nous permet de rationaliser la validité et la rentabilité des attitudes diagnostiques et thérapeutiques agressives dans le traitement des hémorragies digestives hautes.

Le regroupement logique des lésions hémorragiques

La similitude des caractéristiques étiopathologiques des multiples lésions observées nous a suggéré de les regrouper en quatre grandes catégories. (cf: Tableau II)

TABLEAU II
LES LÉSIONS HÉMORRAGIQUES REGROUPÉES

Rupture de varices Oesogastro-duodénales (15%)	Lésions aiguës multiples Superficielles Oesogastro-duodénales (30%)
Lacérations cardiales (Mallory Weiss) (10%)	Cratères Gastriques et duodénaux (30%)
	Autres lésions Diverses (15%)

Un tel regroupement des lésions révèle plusieurs importantes considérations. D'abord, les pourcentages respectifs des lésions observées ne doivent être considérés que comme des indicateurs de la prévalence de ces lésions dans la population que nous avons traitée et c'est d'ailleurs le seul intérêt que nous accordons ici à ces chiffres.

Ensuite, il est important de reconnaître que, parmi les méthodes diagnostiques connues, l'identification et du site et de la cause de la spoliation dans les ruptures de varices oesophagiennes ou gastriques, dans les lésions aiguës multiples superficielles et dans les lacérations cardiales n'est possible que par la visualisation endoscopique des lésions. Donc, même en faisant abstraction du faible pouvoir discriminatoire des examens radiologiques dans le diagnostic des cratères et des lésions hémorragiques diverses, l'endoscopie d'urgence s'avère irremplaçable dans plus de 55% des lésions hémorragiques rencontrées.

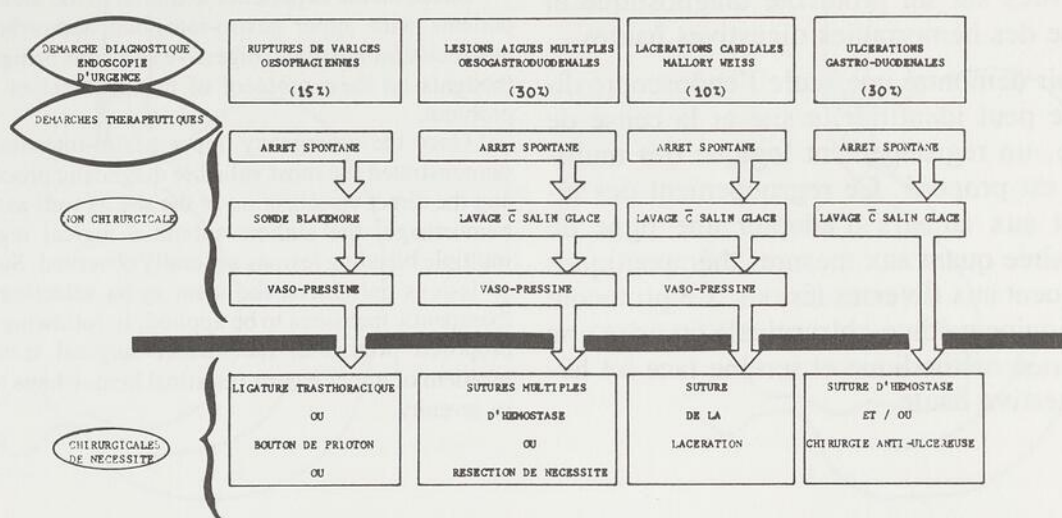
Finalement, ce regroupement logique des lésions sert de base à la planification des attitudes thérapeutiques qui doivent être appropriées aux lésions en cause.

Les attitudes thérapeutiques éclairées

Le Tableau III démontre bien que l'identification précise et précoce de la source de spoliation favorise la mise en oeuvre éclairée des procédés thérapeutiques d'une façon méthodique et sereine.

Le but premier de telles démarches est évidemment de juguler le plus rapidement possible l'hémorragie. Ultérieurement, si indiqué, la maladie pri-

TABLEAU III



maire dont l'hémorragie a été une complication pourra être traitée.

Ainsi, dans la grande majorité des cas, les démarches thérapeutiques immédiates seront non chirurgicales. Seule la persistance incontrôlable de l'hémorragie devrait conduire à l'intervention chirurgicale qui sera éclairée par la connaissance préopératoire de la source de spoliation.

Il n'est pas rare d'observer l'arrêt spontané de l'hémorragie, ce qui amène une solution immédiate du problème. Il est très fréquent également d'observer que la simple irrigation avec du sérum physiologique glacé tarisse momentanément ou de façon permanente l'hémorragie.

L'équipe médico-chirurgicale pourra alors évaluer la maladie primaire de ces patients, porter électivement les sanctions thérapeutiques appropriées.

Par contre, il arrive souvent que, face à la persistance de l'hémorragie, on doive recourir à des procédés thérapeutiques plus agressifs tels que l'utilisation de la sonde de Blakemore dans la rupture de varices oesophagiennes, la perfusion intra-artérielle de vasopressine pour produire une chute de la pression portale ou d'une vaso-constriction locale au niveau de la muqueuse digestive. Il est donc essentiel que ces procédés soient appliqués en connaissance de cause.

Quant aux mesures chirurgicales dites de nécessité, rendues nécessaires par la persistance de l'hémorragie, il convient d'affirmer que le chirurgien sera d'autant plus confiant dans sa démarche qu'il sera éclairé sur le diagnostic de la lésion qu'il s'apprête à opérer.

Ainsi, une intervention chirurgicale entreprise à l'aveuglette ne devrait pas avoir plus de place qu'une résection gastrique étendue pratiquée en

l'absence de lésion hémorragique observée pendant l'opération (Blind Gastrectomy). Il est fréquent que pendant l'intervention l'hémorragie cesse spontanément, rendant difficile la cause réelle de la spoliation. L'identification endoscopique préopératoire du site hémorragique résout ce dilemme.

De plus, la responsabilité du chirurgien est non seulement de déterminer quel geste chirurgical il doit poser, mais aussi quand il doit le faire. Il est superflu d'ajouter ici qu'il sera plus modéré et plus conservateur dans les cas de lésions aiguës multiples de la muqueuse et dans les cas de lacérations cardiales dites de Mallory-Weiss, l'expérience ayant montré que l'arrêt spontané de l'hémorragie est presque toujours de règle.

Par ailleurs, en face des hémorragies souvent artérielles des cratères gastriques et duodénaux, il convient d'intervenir rapidement.

CONCLUSION

Le respect de ce protocole diagnostique et thérapeutique des hémorragies digestives hautes par l'équipe médico-chirurgicale de notre centre hospitalier durant les sept dernières années a permis d'améliorer de façon très importante notre processus de décision face à ces problèmes d'urgence.

Nous sommes convaincus que la mise en commun de façon rationnelle des efforts individuels selon une ligne de pensée préalablement acceptée, est un gage de succès. Une équipe médico-chirurgicale composée de chirurgiens digestifs et de gastroentérologues qui souscrivent par principe à cette attitude générale, apparaît toutefois comme un pré-requis essentiel.

Résumé

À partir de l'expérience acquise dans le traitement de 728 observations d'hémorragie digestive dans le

centre hospitalier, une équipe médico-chirurgicale expose ses vues sur un protocole diagnostique et thérapeutique des hémorragies digestives hautes.

Après avoir démontré que seule l'endoscopie digestive haute peut identifier le site et la cause de l'hémorragie, un regroupement logique des multiples lésions est proposé. Ce regroupement des lésions permet aux auteurs d'adopter une ligne de conduite éclairée quant aux mesures thérapeutiques qu'ils appliquent aux diverses lésions. Ce protocole utilisé par l'équipe médico-chirurgicale favorise une action concertée méthodique et sereine face à l'hémorragie digestive haute.

Summary

Based on the experience acquired in the management of 728 patients with upper gastro-intestinal hemorrhage, a team of gastroenterologists and digestive surgeons brings together a few thoughts on their protocol of management of such a clinical problem.

Once the emergency upper gastro-intestinal endoscopy is demonstrated the most valuable diagnostic procedure in permitting the direct visualization of the site as well as the cause of the hemorrhage, the authors submit a logical regrouping of the multiple bleeding lesions generally observed. Such a regrouping of lesions enlightens the team in its selection of appropriate therapeutic measures to be applied. In following the step by step proposed protocole, the medico-surgical team can face the problem of upper gastro-intestinal hemorrhage aggressively but in serenity.

LE SYNDROME DE MALLORY-WEISS: À PROPOS DE 68 CAS RELEVÉS PARMIS 603 CAS D'HÉMORRAGIE DIGESTIVE À L'HÔPITAL SAINT-LUC ET AU CENTRE DE GASTRO-ENTÉROLOGIE DE MONTRÉAL

Alain FARLEY¹, Denis LÉVESQUE², André ARCHAMBAULT³,
Michel GAGNON⁴, Yvon GIROUX⁵, Denis GOSELIN⁶,
François MARTIN⁷, Roméo LAFRANCE⁸, Stephen R. MORGAN⁹,
Daniel TASSÉ¹⁰ et Denis BERNARD¹¹

En 1929, Mallory et Weiss définissaient ce syndrome comme suit: « une hématomèse¹ provenant d'une lacération au cardia, provoquée par des vomissements ». Jusqu'à ce que Dagradi publie en 1966³ son étude de 30 cas, le syndrome de Mallory-Weiss était habituellement une découverte d'exploration chirurgicale faite pour hémorragie digestive haute dont la cause n'avait pu être précisée en période préopératoire. Comme on le constate maintenant, l'emploi précoce de l'oesophago-gastro-duodénoscopie dans toutes les hémorragies digestives hautes, tel que préconisé par Palmer et l'avènement des endoscopes à fibres optiques ont permis de réaliser l'existence et la fréquence exacte de cette entité.

^{1, 4, 7} Gastroentérologues à l'hôpital Saint-Luc.

² Gastroentérologue de l'Hôtel-Dieu de Québec.

^{3, 5} Gastroentérologues de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont.

⁶ Gastroentérologue de l'hôpital Charles-Lemoyne.

^{1, 3, 4, 5, 6, 7} Membres du Centre de gastroentérologie de Montréal.

^{8, 9, 10, 11} Chirurgiens à l'hôpital Saint-Luc.

Pour tirés à part, s'adresser au docteur Alain Farley, Centre de gastroentérologie de Montréal, suite 101, 235 est, boul. Dorchester, Montréal, P.Q.

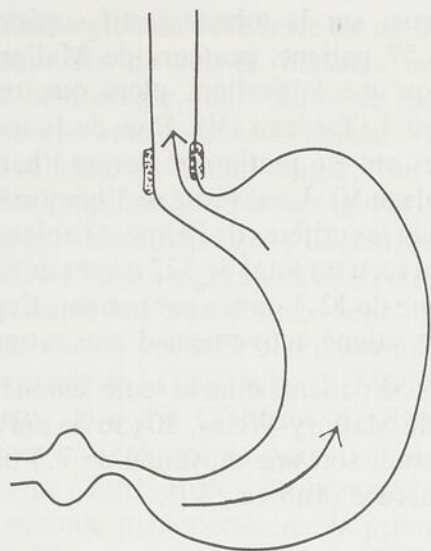
PATHOGÉNÈSE

a) Théorie de dyskinésie au niveau du sphincter oesophagien inférieur

L'acte de vomir implique une série de mouvements musculaires bien coordonnés par l'oesophage, l'estomac, le diaphragme et la paroi abdominale. Ce mécanisme est sous le contrôle d'un centre nerveux localisé dans le bulbe rachidien.

Avec le début des nausées, il y a apparition d'un spasme au niveau du pylore, suivi par un antipéristaltisme dans l'estomac. Une descente brusque du diaphragme avec contraction des muscles abdominaux entraîne une augmentation de la pression intra-abdominale contraignant ainsi le contenu gastrique à se diriger vers le cardia. Dans l'acte normal de vomir, le cardia demeure ouvert et relâché permettant l'évacuation du contenu gastrique. Cependant après plusieurs efforts pour vomir ou roter, les mouvements musculaires perdent leur coordination, le mécanisme de relâchement du sphincter oesophagien inférieur (S.E.I.) force contre une musculature qui ne se relâche pas au niveau du sphincter (Fig. 1).

b) Théorie de la hernie hiatale acquise ou transitoire. (Fig. 2)



ACTE DE VOMIR

1. Pylorospasme
2. Antipéristaltisme gastrique
3. Contraction des muscles abdominaux

↗ de la pression intra-abdominale

4. Relâchement du S.E.I.

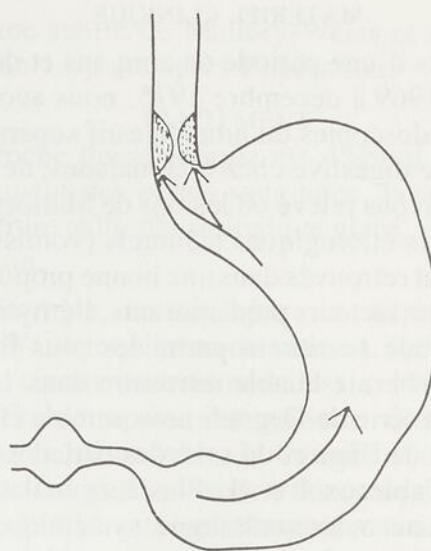


Fig. 1

VOMISSEMENTS RÉPÉTÉS

1. Pylorospasme
2. Antipéristaltisme gastrique
3. Contraction des muscles abdominaux

↗ de la pression intra-abdominale

4. Dystonie neuromusculaire du S.E.I.
Pas de relâchement du S.E.I.

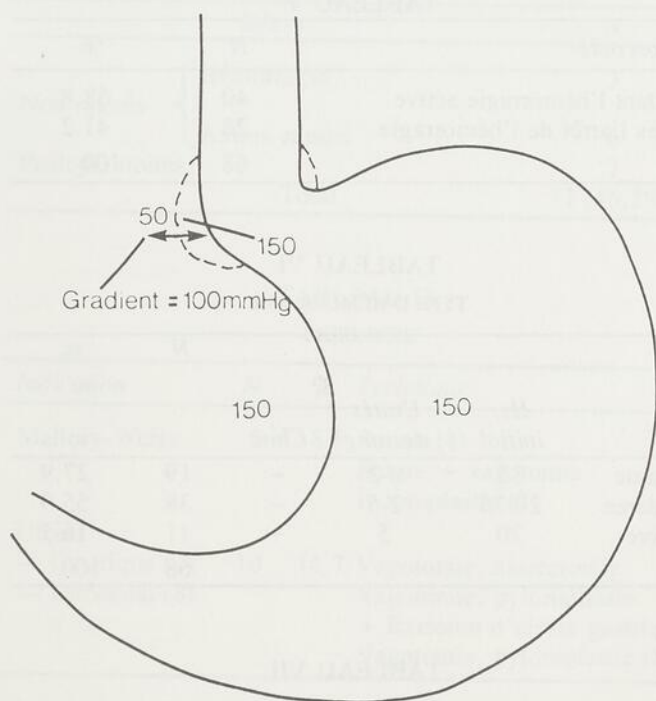


Fig. 2 — Le gradient de pression à travers la paroi du tube digestif au niveau de la jonction oesophagogastrique est plus grand qu'à n'importe quel autre niveau pendant l'acte de vomir.

THÉORIE DE LA POCHE HERNIAIRE TRANSITOIRE OU ACQUISE

Pour certains, l'existence d'une hernie hiatale acquise (par glissement) ou d'une poche herniaire transitoire semble indispensable. Le coup de bélier in-

traherniaire provoqué par le contenu gastrique projeté sur le cardia n'étant pas contrebalancé par la pression intrathoracique moins élevée, il se produirait alors une distension subite de la poche gastrique herniée avec lacération à l'endroit de moindre résistance c'est-à-dire à l'endroit du viscère où le rayon est le plus grand. Cette dernière hypothèse explique la localisation de la lésion de Mallory-Weiss et apporte une explication raisonnable à sa formation. Selon Atkinson, le syndrome de Mallory-Weiss est rapporté fréquemment chez les malades porteurs d'une hernie hiatale.

D'après les expériences d'Atkinson⁷, la pression intragastrique requise pour produire une lacération de la muqueuse au cardia chez le cadavre est de 150 mm HG. (Fig. 3).

FIG. 3

PRESSION INTRAGASTRIQUE REQUISE POUR PRODUIRE UNE LACÉRATION DE LA MUQUEUSE AU CANADA CHEZ LE CADAVRE

Pression intragastrique (mm Hg)	No. de cadavres	No. chez qui une lacération a été produite
90	5	0
100	5	1
110	5	0
120	6	0
130	5	2
140	5	3
150	6	6

MATÉRIEL CLINIQUE

Au cours d'une période de cinq ans et demi, soit de juillet 1969 à décembre 1975, nous avons pratiqué des endoscopies du tube digestif supérieur pour hémorragie digestive chez 603 malades; de ce nombre, nous avons relevé 68 lésions de Mallory-Weiss. Les facteurs étiologiques habituels (vomissements, toux) furent retrouvés dans une bonne proportion des cas. Comme facteurs prédisposants, l'éthylisme et la hernie hiatale se situent parmi les plus fréquents, quoique la hernie hiatale retrouvée dans 100% des cas dans la série de Dagradi nous semble élevée. La répartition de l'âge et du sexe des malades est illustrée aux Tableaux I et II. Plusieurs malades souffraient d'une autre pathologie systémique parfois mortelle, alors qu'un pourcentage varié étaient porteurs d'une lésion additionnelle, potentiellement

TABLEAU I
ÂGE

	N	%
40 ans	11	16.2
40-49	16	23.5
50-59	19	27.9
60-69	9	13.2
70-79	8	11.8
80 et plus	4	5.9
TOTAL	68	100

TABLEAU II
ÂGE MOYEN ET SEXE

Sexe	N	%	Âge moyen
H	60	86.9	52.5
F	8	13.1	65.5
	68	100	54

TABLEAU III
MALADIES ASSOCIÉES

	N	%
Gastro-intestinales	Cirrhose	14 20.5
	Varices oesophagiennes	8 11.8
	Hernie hiatale	4 5.9
	Oesophagite et H.H.	11 16.2
	Gastrite	11 16.2
	Ulcère gastrique	13 19.1
	Ulcère duodénal	11 16.2
	Myélome	2
	A. rhumatoïde	1
	Ca. poumon et méta.	1
Extra-digestives	Pancréatite	1
	Tumeur générale	1
	A.C.V.	1
	Hémorragies sous arach.	1
	Mésothéliome malin pleural	1

hémorragique, sur le tube digestif supérieur (Tableau III). 57 patients porteurs de Mallory-Weiss n'avaient qu'une lacération, alors que onze¹¹ en avaient 2 ou 3 (Tableau IV). Plus de la moitié des endoscopies ont été pratiquées durant l'hémorragie active (Tableau V). La sévérité de l'hémorragie a été évaluée selon les critères de Palmer (Tableau VI). 42 malades ont reçu un total de 522 unités de sang, soit une moyenne de 12.4 unités par patient. Cependant, certains ont saigné activement d'une autre lésion.

Parmi les 53 patients dont la seule lésion hémorragique était le Mallory-Weiss, 30 (56%) ont reçu 219 unités de sang, soit une moyenne de 7.3 unités par patient transfusé (Tableau VII).

TABLEAU IV
NOMBRE DE LACÉRATIONS

	N	%
Une	57	83.8
Deux	9	13.2
Trois	2	2.9
	68	100

TABLEAU V

Endoscopie	N	%
Pendant l'hémorragie active	40	58.8
Après l'arrêt de l'hémorragie	28	41.2
	68	100

TABLEAU VI
TYPE D'HÉMORRAGIE

	Ht. initial			Unités de sang		Choc	
	N	%	N	%	N	%	
Minime	35	51.5	0-2	19	27.9	-	19
Moderée	20-35	29.4	2-5	38	55.9	-	38
Sévère	20	29.4	5	11	16.2	+	11
				68	100		

TABLEAU VII
TRANSFUSIONS

	Non transfusés		Transfusés		N. moyen et unités par patient transfusé
	N	%	N	%	
Tous les patients (68)	26	38.2	42	61.8	12.4
Mallory-Weiss sans autre lésion hémorragique (53)	23	43.4	30	56.6	7.3

La mortalité globale de la série est de 16.2%, soit 11 malades. Six de ces 11 malades ne sont pas décédés d'hémorragie, mais plutôt de leur pathologie systémique sous-jacente (Tableau VIII). Trois malades sont décédés d'hémorragie; l'un est décédé d'un ulcère prépylorique hémorragique. Les deux autres étaient des cirrhotiques décompensés et ils sont décédés d'hémorragie après avoir été jugés inopérables à cause de l'insuffisance hépatique sévère. 16 malades sur 68 ont subi une chirurgie, dont six pour hémostase de la lacération de Mallory-Weiss, soit un taux de 8.8% (Tableau X). Dix malades additionnels ont été opérés pour une autre lésion hémorragique (Tableau IX). Deux malades sont décédés en période postopératoire: le premier est un homme de 55 ans, atteint d'un mésothéliome pleural, et qui fut opéré en état de choc d'un ulcère duodénal hémorragique. Il fit un arrêt cardiaque dont il fut réanimé immédiatement après l'opération et il décéda 48 heures après d'insuffisance respiratoire post-traumatique. Le second est un homme de 40 ans

TABLEAU VIII
MORTALITÉS

Décès		N
Non opérés	Hémorragie	3
	Autres causes	6
Postopératoires		2
Total		11 (16.2%)

TABLEAU IX
CHIRURGIE

Indication	N	%	Technique
Mallory-Weiss	6	8.8	Suture (4) Suture + vagotomie Pyloroplastie (2)
Ulcère			
— Gastrique (2)	10	14.7	Vagotomie, antrectomie
— Duodénal (8)			Vagotomie, pyloroplastie + Excision d'ulcère gastrique Vagotomie, pyloroplastie (8)

TABLEAU X
CHIRURGIE POUR LE SYNDROME
DE MALLORY-WEISS

Année	Âge	Sexe	N. unités de sang	Évolution
1969	31	M	10	Guérison
1970	64	M	6	Guérison
1971	40	M	8	Décès
1973	35	M	12	Guérison
1973	51	M	5	Guérison
1974	71	M	6	Guérison

qui eut une suture de Mallory-Weiss et mourut de pneumonie 13 jours après l'opération.

TRAITEMENT

L'approche thérapeutique est d'abord médicale: remplacement des pertes sanguines, lavage gastrique au sérum salin physiologique glacé, étude de la coagulation.

L'hémorragie causée par la lacération de Mallory-Weiss requiert en moyenne 4.1 transfusions (219 chez cinquante-trois malades); si l'hémorragie sévère persiste après une période d'expectative conservatrice raisonnable, le traitement chirurgical doit être envisagé. Il consiste à faire une suture de la lacération à travers une gastrotomie antérieure; nous avons eu recours à ce traitement chez 6 malades (8.8%). Si une ou plusieurs lésions pathologiques associées à ce syndrome sont constatées lors de l'opération, un traitement chirurgical définitif peut être envisagé simultanément. (2 malades sur 6).

D'autres mesures⁵ ont été utilisées; l'injection intra-artérielle de vasopressine⁶ peut faire cesser l'hémorragie, si le cathéter est placé adéquatement dans l'artère coronaire stomacique; nous ne l'avons pas utilisée dans notre étude; l'utilisation des antiacides est discutable; nos malades n'ont pas été soumis à cette thérapie.

PRONOSTIC

Le pronostic du Syndrome de Mallory-Weiss est bon, lorsque le diagnostic est fait précocement. Dans notre étude, deux décès peuvent être attribuables au syndrome. Un patient est décédé trois jours après l'hémorragie d'insuffisance hépatique secondaire à une cirrhose et un second a succombé aux suites d'une pneumonie d'aspiration. Les autres décès ne sont pas attribuables au syndrome (infarctus, broncho-pneumonie, péritonite en période postopératoire, mésothéliome métastatique...). La mortalité totale est de 16.2% tandis que celle attribuable au syndrome est de 3.0% (2 sur 68).

DISCUSSION

1) L'avènement de la fibroscopie nous a permis de déceler les lacérations de Mallory-Weiss au niveau du carrefour oesophagogastrique. L'instrumentation traditionnelle ne nous permettait pas de visualiser cette région adéquatement⁸.

2) La lacération de Mallory-Weiss peut être unique ou multiple; elle est habituellement localisée à 1 ou 2 cm en bas de la jonction gastro-oesophagienne, mais en quelques occasions, nous l'avons retrouvée au niveau de cette jonction. Rarement elle est située sur le versant oesophagien en haut de la jonction; ceci nous laisse voir l'importance d'utiliser les endoscopes flexibles pour faire le diagnostic de cette

entité, puisque l'oesophagoscope rigide ne peut visualiser adéquatement la région en bas de la jonction gastro-oesophagienne. Cette lacération est longitudinale, mesurant 1-2 cm de long et n'intéresse que la muqueuse et la sous-muqueuse. Même si la longueur de cette lacération est variable, elle ne témoigne habituellement pas de l'importance de l'hémorragie. Pour l'endoscopiste inexpérimenté, cette lésion peut porter à confusion, parce qu'elle ne se présente pas toujours sous forme d'une lacération distincte, à bord tranchant. Parfois le patient est examiné 24 ou 48 heures après le début de l'hématémèse et, déjà à ce moment, seule une zone d'ulcéro-nécrose superficielle peut être visualisée. De plus lorsqu'il y a hémorragie active, la lésion devient difficile à distinguer. Cependant, en plusieurs occasions, l'hémorragie est déjà tarie lors du passage du fibroscope.

3) Nous devons dans le diagnostic différentiel, considérer d'autres lésions au niveau du carrefour oesophagogastrique qui pourraient porter à confusion avec la lacération de Mallory-Weiss, tels les ulcères oesophagiens ou cardiaux superficiels, la gastrite érosive localisée au cardia, la gastrite herniaire.

4) Cette lésion guérit habituellement très rapidement. Nous avons réexaminé trois malades quatre ou cinq jours après que le diagnostic eut été posé, et la lacération était complètement disparue.

5) Nous considérons que depuis l'avènement des panendoscopes, et tout particulièrement de la duodéno-scopie, il est essentiel une fois la lacération localisée, que nous procédions à la gastroduodéno-scopie, afin d'éliminer d'autres lésions concomitantes potentiellement hémorragiques, en particulier l'ulcère duodéal. Ces lésions que l'on reconnaît maintenant comme associées peuvent facilement être considérées comme lésion principale responsable de l'hémorragie, si on se fie uniquement au repas baryté conventionnel.

Dans notre série, 24 malades (35.3%) avaient une maladie ulcéreuse associée (13 ulcères gastriques, 11 ulcères duodénaux) soit l'incidence la plus élevée que nous avons rencontrée dans la littérature.

Un diagnostic précoce est indispensable pour la conduite éventuelle. Il permet d'espérer un succès du traitement conservateur puisqu'on a pu démontrer, comme d'autres, que dans 90% des cas, l'hémorragie cesse grâce au traitement conservateur. De plus il permet d'éviter une intervention chirurgicale trop hâtive. Finalement, dans les cas où le traitement chirurgical devient nécessaire pour l'hémostase, le diagnostic précis permet une approche plus sûre et plus rapide directement sur la lésion, avec comme résultat une opération simple et peu morbide.

Résumé

En résumé, le syndrome de Mallory-Weiss est un syndrome sous-estimé dans la fréquence d'hémorragie digestive haute. Cette lésion, souvent méconnue, est diagnostiquée de plus en plus fréquemment depuis 10 ans grâce à l'avènement des nouveaux fibroscopes qui permettent une meilleure visualisation de la région oesophagogastrique.

Dans notre étude, ce syndrome a été rencontré dans 68 cas chez 603 malades ayant présenté une hémorragie digestive haute, ce qui représente une incidence de 11%.

Cette lacération de Mallory-Weiss est souvent associée à d'autres lésions oesophagiennes, gastriques ou duodénales qui sont potentiellement hémorragiques. Ces lésions ne sont pas toujours démontrées radiologiquement. L'endoscopie a l'avantage de démontrer fréquemment avec précision le site de saignement en présence de lésions multiples.

L'hémorragie causée par la lésion de Mallory-Weiss se tarit spontanément dans la majorité des cas. Le diagnostic étant posé, le traitement est généralement conservateur. Nous avons eu recours au traitement chirurgical chez seulement 6 malades, soit 8.8%.

Summary

The Mallory Weiss syndrome is a common cause of upper gastrointestinal bleeding, but it has been frequently overlooked due to lack of modern instrumentation. With the advent of flexible endoscope, this syndrome was encountered in sixty-eight cases out of six hundred and three patients admitted for upper gastrointestinal hemorrhage. Other potentially hemorrhagic conditions may be associated with this syndrome but upper gastrointestinal endoscopy will readily demonstrate which one is responsible for the bleeding. The hemorrhage caused by this laceration will usually stop spontaneously. Once diagnosed treatment will usually be conservative. Only six cases had to undergo surgery in our series.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mallory, Gik et Weiss, S.: Hemorrhages form lacerations of the cardia orifice of the stomach due to vomiting. *Amer. J. Med. Science*, **178**: 506, 1929.
2. Weaver, Dean H., Maxwell, John G. et Castleton, Kenneth B.: Mallory-Weiss syndrome. *Amer. J. of Surgery*, **118**: 887-92, 1969.
3. Dagradi, A.E., Broderick, J.T. et Juler, G.: The Mallory-Weiss syndrome and lesion; a study of 30 cases. *Amer. J. Digest Dis.*, **11**: 710, 1966.
4. Holmes, Major Keith D.: Mallory-Weiss syndrome review of 20 cases and literature review. *Amer. J. of Surgery*, **164**: 810-20, 1966.
5. Pitcher, J. Loren: Cardiac balloon tamponade in the treatment of the Mallory-Weiss syndrome. *Gastroint. Endoscopy*, **18**: 122-35, 1972.
6. Dill, James E., Wells, Ralph F. et Levy, Michael: Some unusual presentations and a suggested new therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*, **18**: 157-58, 1972.
7. Atkinson, M.M., Bottrell, M.B., Edwards, A.T., Mitchell, W.M., Peet, B.G. et Williams, R.E.: Mucosa tears at the esophogastric junction (the Mallory-Weiss syndrome). *Gut*, **2**: 1, 1961.
8. Farley, A. et coll.: « Avantages majeurs de l'appareillage endoscopique moderne dans les techniques pour précision diagnostiques des maladies du tube digestif supérieur ». *Union Méd. Canada*, décembre 1971, 1.
9. Knauer, C.M.: Mallory-Weiss syndrome; characterization of 75 Mallory-Weiss lacerations in 528 patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*, **71**: no 1, July, 1976.

CHIRURGIE DES TUMEURS VILLEUSES DU RECTUM

Denis BERNARD et Stephen MORGAN

Les tumeurs villeuses sont les tumeurs épithéliales les moins fréquentes du tube digestif. Elles constituent cependant un problème important et parfois difficile pour plusieurs raisons: 1) Ce sont des lésions qui, bien qu'habituellement bénignes, peuvent être malignes dans 10 à 40% des cas de sorte qu'on doit les considérer définitivement comme précancéreuses. 2) Le diagnostic de bénignité ou de malignité est souvent difficile à établir en période préopératoire rendant ainsi très problématique le choix du traitement approprié. 3) Ces lésions sont localisées au rectum dans la grande majorité des cas et peuvent atteindre de grandes dimensions de sorte que leur excision peut être difficile si on veut éviter au patient une colostomie permanente. 4) Enfin elles ont la mauvaise réputation de récidiver localement.

À l'aide de notre expérience personnelle et d'une étude de la littérature récente, nous allons évaluer les problèmes diagnostiques et thérapeutiques des tumeurs villeuses du rectum.

MATÉRIEL

Nous avons relevé notre série personnelle de 33 patients atteints de 39 tumeurs villeuses du rectum traités entre 1970 et 1976. Nous en avons exclu les tumeurs villeuses situées au-delà de 15 cm de l'anus, i.e. toutes les tumeurs extra-rectales et toutes les lésions en deçà de 15 cm qui n'avaient pas une structure papillaire. On y dénombre finalement 17 hommes et 16 femmes dont l'âge varie de 26 à 86 ans (Tableau I), avec un âge moyen de 62.2 ans,

TABLEAU I

	ÂGE	
	N	%
< 50	1	3.0
50 - 59	12	36.3
60 - 69	12	36.3
70 - 79	5	15.2
80 et +	3	9.1
Total	33	100

soit 62.8 pour les hommes et 61.5 pour les femmes. Des 39 lésions, 5 étaient situées entre 0 et 5 cm de l'anus, 23 entre 6 et 10 cm et 11 entre 11 et 15 cm (Tableau II). Quant à leur taille, 20 mesuraient moins de 3 cm de diamètre et 19, plus de 3 cm (Tableau III). Le diagnostic histologique final était

TABLEAU II

SIÈGE (39 TUMEURS)		
Distance de l'anus (cm)	N	%
0 à 5	5	12.8
6 à 10	23	58.9
11 à 15	11	28.2
Total	39	100

celui d'une lésion bénigne dans 33 cas et d'une lésion maligne, avec envahissement de la sous-muqueuse, dans 6 cas, soit une incidence de cancer de 15.3%. L'âge moyen des patients dont la lésion était maligne était de 62.2 ans et toutes ces mêmes lésions malignes mesuraient 3 cm et plus.

31 malades sur 33 ont eu une exérèse de leur tumeur villeuse. 5 approches chirurgicales différentes ont été utilisées dans leur traitement:

TABLEAU III

DIAMÈTRE ET HISTOLOGIE

Diamètre (cm)	N	%	Bénin	Malin	% malin
< 3	20	51.2	20	0	0
> 3	19	48.8	13	6	31.6
Total	39	100	33	6	15.4

Service de chirurgie digestive, hôpital Saint-Luc, Montréal.

Pour tout tiré à part, s'adresser au docteur Denis Bernard, F.R.C.S.(C), Service de chirurgie digestive, Hôpital Saint-Luc, 235 est, boul. Dorchester, suite 101, Montréal, Québec H2X 1N8.

1) Un premier groupe de 9 malades porteurs de 12 tumeurs ont subi une exérèse endoscopique de leurs lésions (Tableau IV). Elles étaient situées entre 6 et 15 cm de l'anus et leur diamètre variait de 4 mm

à 3 cm. Nous n'avons eu aucune mortalité dans ce groupe et nous ne déplorons qu'une seule complication, soit une perforation rétro-péritonéale du rectum chez une femme de 52 ans qui avait eu une exérèse à l'anse diathermique d'une lésion sessile de 2 cm située à la face postérieure du rectum à 10 cm de l'anus. Un rétro-pneumopéritoine s'est manifesté radiologiquement. La malade a été observée et traitée avec des antibiotiques sans autre séquelle et sans nécessiter d'autre geste thérapeutique. Toutes les lésions enlevées endoscopiquement étaient bénignes.

2) Un deuxième groupe de 6 malades porteurs de 7 lésions ont eu une exérèse trans-anales par dissection sous-muqueuse de la lésion (Tableau V). Le bord inférieur de ces lésions était situé entre 4 et 8 cm de l'anus et leur diamètre variait de 1 à 6 cm. Nous n'avons aucune mortalité dans ce groupe. Une malade de 82 ans a eu des complications postopératoires majeures, soit une cholécystite aiguë qui a nécessité une cholécystectomie d'urgence et une paraplégie causée par un hématome médullaire épidual qui a nécessité une laminectomie de décompression. 5 lésions sur 7 étaient bénignes et n'ont subi aucun autre traitement. L'examen histologique des 2 autres lésions a démontré un petit foyer de transformation maligne avec envahissement sous-muqueux. Ces 2 malades ont eu subséquemment

une résection abdomino-périnéale du rectum sans complication.

3) Un troisième groupe de 8 malades atteints de 10 tumeurs ont subi une exérèse de leur tumeur villositaire par rectotomie postérieure à travers une approche trans-sacro-coccygienne décrite au XIX^e siècle par Kraske. Ces lésions étaient situées entre 7 et 12 cm de l'anus et mesuraient entre 1 et 5.5 cm de diamètre (Tableau VI). Nous déplorons à l'intérieur de ce groupe notre seule mortalité opératoire et notre plus grand nombre de complications, soit 4 infections de plaie, une hémorragie rectale, mais aucune déhiscence du rectum ni fistule. Le malade décédé était âgé de 53 ans, cirrhotique décompensé qui a dû subir une rectotomie postérieure pour une tumeur villositaire dont l'hémorragie nécessitait l'administration quotidienne de sang. À la période postopératoire, on a dû à deux reprises faire l'hémostase de la surface d'excision rectale à l'aide d'électrodes endoscopiques. Le malade a par la suite développé une méningite purulente, une insuffisance hépatique et il est mort le 37^e jour postopératoire. 9 lésions sur 10 étaient bénignes, et la seule lésion qui révéla de l'envahissement appartenait à notre malade décédé.

4) Un quatrième groupe de 5 patients ont subi une résection antérieure du rectum avec anastomose colo-rectale (Tableau VII). Ces malades avaient des

TABLEAU IV
EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

<i>N</i>	<i>Siège</i>	<i>Taille</i>	<i>Complications</i>	<i>Histologie</i>
9 (12 tumeurs)	6 - 15 cm	4 mm - 3 cm	1: perforation extra-péritonéale	Bénins: tous

TABLEAU V
EXCISION TRANS-ANALE SOUS-MUQUEUSE

<i>N</i>	<i>Siège</i>	<i>Taille</i>	<i>Complications</i>	<i>Histologie</i>	<i>Trait. subséquent</i>
6 (7 tumeurs)	4 - 8 cm	1 - 6 cm	1: Cholécystite aiguë Paraplégie	Bénins: 5 Malins: 2	Rés. abdomino-périnéale: 2

TABLEAU VI
EXCISION PAR VOIE POSTÉRIEURE

<i>N</i>	<i>Siège</i>	<i>Taille</i>	<i>Complications</i>	<i>Histologie</i>
8 (10 tumeurs)	7 - 12 cm	1 - 5 cm	Infection de plaie: 4 Hémorragie rectale: 1 Déhiscence et fistule: 0	Bénins: 9 Malin: 1

TABLEAU VII
RÉSECTION ANTÉRIEURE

<i>N</i>	<i>Siège</i>	<i>Taille</i>	<i>Complications</i>	<i>Histologie</i>
5	9 - 13 cm	2.5 - 6 cm	Nil	Bénins: 3 Malins: 2

TABLEAU VIII
RÉSECTION, ABDOMINO-PÉRINÉALE

N	Siège	Taille	Complications	Histologie	Indication chir.
5	4 - 15 cm	3 - 8 cm	Nil	Bénins: 2 Malins: 3	CA. associé dans le segment rectal: 2 Malignité prouvée: 3

lésions situées entre 9 et 13 cm de l'anus, dont le diamètre variait de 2.5 à 6 cm. Dans 2 cas la lésion était maligne. Une malade était atteinte d'une lésion bénigne de 5 cm de diamètre, située à 9 cm, et récidivante 4 ans après excision par laparotomie et rectotomie antérieure. Nous avons jugé bon, vu la récurrence, de procéder à une résection segmentaire bien que ce fût une indication de choix pour une rectotomie postérieure. Un autre malade a eu une résection antérieure pour une lésion bénigne associée à un cancer du côlon sigmoïde.

5) Un cinquième groupe de 5 malades ont subi une résection abdomino-périnéale du rectum (Tableau VIII). Ces malades avaient une lésion située entre 4 et 15 cm de l'anus, et dont le diamètre variait de 3 à 8 cm. Chez 3 malades nous avons déjà une preuve de la malignité de la lésion villositaire, incluant ici les 2 malades du groupe 2. Les 2 autres patients avaient des tumeurs villositaires bénignes associées à un cancer dans le même segment rectal.

6) Enfin 2 malades atteints de lésions bénignes n'ont pas été opérés, étant décédés d'autre cause, l'un (81 ans) de pneumonie et l'autre (70 ans) d'un cancer du poumon avec métastases généralisées. La bénignité de leur tumeur villositaire fut établie à l'autopsie.

DISCUSSION

A) DIAGNOSTIC

Le traitement adéquat d'une tumeur villositaire du rectum repose principalement sur un diagnostic exact. La majorité de ces lésions sont bénignes d'emblée, d'autres présentent des foyers de transformation maligne dans une proportion très variable selon les séries de la littérature, allant de 4.2% selon Nivatvongs, à 51% selon Quan (Tableau IX) ^{2, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14}. Il existe en réalité plusieurs degrés de différenciation dans les tumeurs à structure papillaire: bien différenciée sans atypie, atypie cellulaire, changements épithéliomateux cellulaires dit « focaux » ou « carcinome *in-situ* », îlots de cancer et cancer envahissant. Morson ⁸ a éclairci l'obscurité confusion dans la terminologie et la signification morphologique et pronostique de chacun de ces degrés. En effet il a démontré que le seul critère valable et significatif pour parler de lésion maligne était l'*envahissement* qui se définit par le dépassement de la

TABLEAU IX

TAUX DE CANCER DANS LES TUMEURS VILLOSEUSES

Auteur	Année	N	%
Bacon	1971	222	30
Quan	1971	215	52
Orringer	1972	69	26
McCabe	1973	169	29
Nivatvongs	1973	72	4.2
Parks	1973	30	17
Hollender	1975	32	6.2
Jahadi	1975	185	30
Welsh	1975	214	28
Série actuelle	1977	33	15.4

muscularis mucosae et l'invasion d'îlots de cellules malignes dans la couche sous-muqueuse de l'intestin. À partir de ce stade, la lésion peut se comporter comme un cancer, i.e. envahir et disséminer à distance. L'implication thérapeutique est considérable. En effet toute lésion non envahissante, i.e. ne traversant pas la *muscularis mucosae*, est potentiellement guérie par l'exérèse complète quels que soient les caractères cellulaires. L'exérèse complète doit être faite en tissu sain, à la fois à la périphérie de la lésion, en enlevant une collerette de 1 cm de muqueuse saine, et à la fois en profondeur, en clivant dans le plan de la sous-muqueuse. Par contre toute lésion *envahissante* doit être considérée comme un cancer et nécessiter une exérèse chirurgicale radicale comportant la résection du segment d'intestin et du territoire lymphatique correspondant. On voit ainsi l'importance considérable du diagnostic exact et aussi sa difficulté comme par exemple dans une grosse lésion de plus de 5 cm, friable, située au tiers moyen du rectum. Comment alors connaître ce diagnostic exact *avant* de choisir le mode de traitement approprié? Nous devons nous reporter à deux types de données: macroscopiques et microscopiques.

1 — *Macroscopiquement* on peut voir des ulcérations et palper des indurations. Une lésion pour bien s'étudier par palpation doit être en deça de 10 cm de l'anus.

2 — *Les données microscopiques* peuvent parfois nous confondre, surtout s'il s'agit de microscopie de fragments biopsiques. Un ou plusieurs fragments superficiels peuvent n'être pas représentatifs de toute la tumeur. Un foyer d'épithélioma envahissant peut facilement passer inaperçu, de même qu'une biopsie de surface positive peut très bien venir d'une lésion où il n'y a aucun envahissement. Quan ¹³ a démon-

tré que sur 54 biopsies initialement bénignes, 28 lésions contenaient des foyers de malignité, soit un taux d'erreur de 52%. De plus sur 36 biopsies contenant des foyers de malignité, 4 (11%) étaient tout à fait bénignes. De même Jahadi⁵ a retrouvé 36 foyers de cancer dans 82 cas où une biopsie fragmentaire avait diagnostiqué une lésion bénigne, soit un taux d'erreur diagnostique de 43%. On déduit facilement les possibilités d'erreurs thérapeutiques, tant du côté d'une chirurgie trop conservatrice qui devra être reprise que du côté d'une chirurgie inutilement radicale. La biopsie dirigée, i.e. la biopsie de zones suspectes à la palpation est sûrement plus fiable lorsque réalisable. On doit la pratiquer dans tous les cas où une preuve de malignité modifie l'approche chirurgicale. Toutefois les seules données microscopiques à l'épreuve de toute incertitude viennent de l'examen de la lésion dans son entier. Dans tous les cas où c'est possible, la lésion doit être enlevée *in toto* afin de fournir au pathologiste toute l'opportunité de déterminer s'il y a invasion. Cette décision ne doit pas être prise sur une coupe à congélation. Plusieurs coupes sériees sont parfois nécessaires. Si le diagnostic définitif est une lésion bénigne, l'excision *in toto* constitue alors le traitement définitif; si par contre il y a foyers d'*envahissement*, le chirurgien procède alors à une chirurgie plus radicale, anticancéreuse.

B) TRAITEMENT

La multiplicité des modes thérapeutiques utilisés pour les tumeurs villeuses du rectum¹² illustre bien le dilemme du médecin traitant et surtout le fait qu'on ne peut se servir d'un seul procédé pour traiter toutes ces lésions. Les *objectifs* du traitement des tumeurs villeuses du rectum sont: a) l'exérèse entière en tissu sain afin d'établir un diagnostic précis, de procurer un traitement adéquat d'une lésion bénigne et de minimiser les chances de récurrence locale; b) la conservation de la fonction rectale normale avec un minimum d'inconfort et de morbidité pour le patient. Le *choix du mode thérapeutique* repose alors sur les considérations suivantes: 1) les signes histologiques de la lésion; 2) ses caractères macroscopiques: siège, taille et mobilité; 3) l'âge et l'état général du malade. Il faut au départ rejeter tout procédé thérapeutique qui ne permet pas l'examen histologique de toute la lésion. Ce sont: la radiothérapie, la fulguration et l'exérèse fragmentaire avec fulguration de la base de la tumeur. Ces procédés nous laissent plus ou moins ignorants du diagnostic précis et ils sont suivis du taux le plus élevé de récurrence locale. Les autres procédés comportent une exérèse complète de la lésion. Ils relè-

vent soit du domaine de la résection de segment intestinal: résection abdomino-périnéale, résection abdomino-anales (pull-through), résection antérieure et anastomose, soit du domaine de l'exérèse locale: exérèse endoscopique, l'excision sous-muqueuse trans-anales, l'approche trans-sphinctérienne et la rectotomie postérieure (Kraske).

1 — RÉSECTION ABDOMINO-PÉRINÉALE

C'est le traitement le plus radical que nous pouvons offrir à un malade atteint d'une tumeur villeuse du rectum. Elle comporte un sacrifice total et définitif de la fonction rectale et elle n'est justifiée que pour une tumeur maligne envahissante *prouvée*, ou une tumeur villeuse bénigne associée à une tumeur maligne dans le même segment. Même une tumeur volumineuse en nappe ou circonférentielle, peut être enlevée par un autre procédé: la voie trans-anales si elle est basse, l'approche trans-sphinctérienne ou la rectotomie postérieure si elle est plus haute, ou encore par l'approche combinée abdominale et trans-anales décrite par Parks, si la lésion est à la fois haute et basse.

2 — RÉSECTION ABDOMINO-ANALE (PULL-THROUGH)

Nous ne l'avons jamais utilisée. La technique abdomino-anales est en soi un compromis, i.e. la résection doit être large et distale mais on veut conserver l'anus au prix de séquelles fonctionnelles importantes sur le plan de la continence, et de morbidité significative (déhiscence et fistule). Nous estimons qu'elle peut être avantageusement remplacée par une résection abdomino-sacrée (Localio) dont les résultats fonctionnels sont meilleurs ou par une résection combinée abdominale et trans-anales (Parks)¹² avec conservation du manchon musculaire du rectum si la lésion est bénigne.

3 — RÉSECTION ANTÉRIEURE ET ANASTOMOSE

C'est probablement la technique de choix lorsqu'elle est possible, c'est-à-dire pour toutes les lésions du tiers supérieur du rectum. Ses avantages sont multiples: elle conserve la fonction rectale, elle comporte le taux le plus bas de récurrence et peut être employée indifféremment pour les lésions bénignes ou malignes. On doit donc l'employer pour toutes les tumeurs hautes qui échappent à la palpation et pour lesquelles l'exérèse endoscopique ou trans-anales est impossible.

4 — EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

C'est le procédé le plus rapide et le moins inconfortable pour le malade. Il peut se faire sans anes-

thésie, quoiqu'une anesthésie générale légère ou une rachianesthésie basse (saddle block) soient préférables pour introduire le rectoscope de gros diamètre (25 mm). L'exérèse endoscopique permet une extirpation complète d'une lésion à tous les niveaux du rectum à condition cependant qu'elles soient petites, pédiculées ou semi-pédiculées, i.e. ayant une base d'implantation étroite (1.5 cm). Deux écueils sont à éviter : 1) la traction trop forte dans le but de pédiculiser la lésion, attire la musculature propre et peut amener une perforation (1 cas). Une perforation extra-péritonéale n'est pas toujours catastrophique et peut entrer dans l'ordre avec un traitement conservateur. Par contre une perforation intra-péritonéale commande une laparotomie sans délai. 2) L'hémostase doit être soignée; l'opérateur doit être familier avec l'appareil d'électro-chirurgie afin d'appliquer le courant électrique avec une intensité et une durée appropriées. L'hémorragie peut être immédiate et se contrôle habituellement par la coagulation endoscopique. Elle peut être retardée, alors la seule conduite est de reprendre l'endoscopie pour hémostase.

5 — EXCISION SOUS-MUQUEUSE TRANS-ANALE^{9, 10, 12}

Cette méthode revêt de multiples avantages : elle est peu douloureuse; elle permet une excision complète de la lésion; elle ne comporte pas un traitement radical subséquent; elle est applicable à toutes les lésions du tiers inférieur du rectum et à plusieurs du tiers moyen indépendamment de leur taille. L'attention aux détails techniques en facilite l'utilisation. Le malade peut recevoir une anesthésie générale ou une rachianesthésie basse (saddle block). Dans le cas d'une anesthésie générale la curarisation est nécessaire pour obtenir un relâchement maximum des sphincters. La dilatation manuelle progressive des sphincters permet d'obtenir un écart maximum de l'anus. Chez les malades adultes on observe souvent une fibrose du sphincter interne ne permettant pas une dilatation manuelle sans rupture. Il faut alors procéder à une sphinctérotomie interne dans le quadrant de l'anus qui correspond au site de la tumeur dans le rectum. L'emploi d'un écarteur orthostatique de type Parks, à lames interchangeables (lames rectales) facilite le travail du chirurgien et de l'assistant (Fig. 1). La tumeur étant visualisée, deux autres gestes facilitent beaucoup l'accès et la mobilisation de la tumeur vers le bas : 1) l'emploi de fils de traction, appliqués sur la muqueuse saine aux quatre quadrants de la tumeur permet l'abaissement de la lésion par invagination de la paroi rectale correspondante; 2) l'infiltration sous-muqueuse d'une solution d'adrénaline diluée dans du sérum salin à une con-

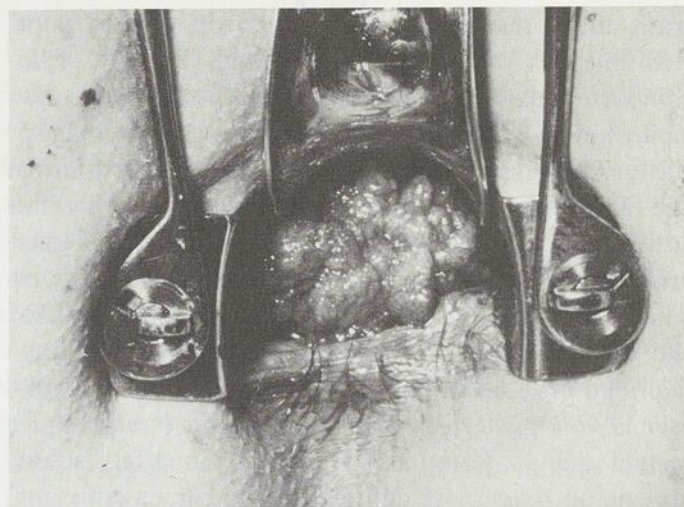


Fig.1

centration de 1/300,000 fournit un plan de dissection facile dans la sous-muqueuse en permettant d'identifier la musculature propre et en isolant les artérioles qui peuvent être électro-coagulées au fur et à mesure qu'elles sont sectionnées. La lésion peut être enlevée dans sa totalité avec une collerette de 1 cm de muqueuse saine. Il est alors utile pour le pathologiste d'étaler la lésion sur un morceau de carton, de l'épingler et de la fixer au formol dans cette position⁹. Il est plus facile ainsi d'y déceler microscopiquement les foyers d'envahissements. Lorsque la lésion est enlevée, la surface rectale peut être, soit refermée si elle est petite, soit laissée ouverte si elle est large. L'épithélialisation se fera généralement sans sténose.

6 — APPROCHE TRANS-SPHINCTÉRIENNE

On éprouve une réticence naturelle à l'utiliser. Elle a été décrite par Bevan en 1917 et repopularisée par York-Mason¹⁵, qui de plus en a fait un document cinématographique extraordinaire. Elle comporte une section complète de l'appareil sphinctérien en postérieur en continuité avec la paroi rectale postérieure pour permettre l'extirpation de lésions étendues du rectum et même du côlon sigmoïde. Nous ne l'avons pas utilisée, car les indications en sont rares et n'y voyant pas d'avantage sur la rectotomie postérieure.

7 — RECTOTOMIE POSTÉRIEURE (KRASKE)

Peu de chirurgiens utilisent cette voie. Elle a été décrite par Kraske en 1885, initialement pour enlever des cancers du rectum, mais le nombre élevé de récurrences locales et de déhiscences du rectum en ont forcé l'abandon. Pourtant cette voie postérieure est très utile dans plusieurs circonstances : les lésions trop basses pour être enlevées par voie abdominale, les lésions trop hautes, trop largement implantées et trop immobiles pour être enlevées par voie basse

trans-anales, les lésions sessiles et trop grosses pour être enlevées par voie endoscopique (Fig. 2). Elle comporte aussi plusieurs avantages: elle évite une laparotomie, parfois risquée chez des gens très âgés, elle garde l'appareil sphinctérien intact, elle fournit une approche directe au rectum moyen et facilite l'exérèse de toute lésion de ce segment. Nous l'avons pratiquée huit fois, avec grande facilité et toujours pour des lésions qu'il aurait été beaucoup plus difficile et mutilant d'enlever autrement (Fig. 3). Plusieurs points sont importants à considérer avant d'utiliser la voie postérieure. D'abord il faut être presque certain que la lésion est bénigne. En effet, si on obtient un diagnostic définitif de cancer envahissant après exérèse par rectotomie postérieure, une technique chirurgicale radicale subséquente, sans être compromise, est rendue plus difficile. Ainsi toute lésion qu'on projette d'enlever par cette voie doit pouvoir s'évaluer par la palpation pour rechercher des foyers d'induration suspects. Cette palpation permet également de repérer le coccyx et le sacrum, qui sont les pièces osseuses à enlever pour accéder à la face postérieure du rectum. On peut alors évaluer facilement les rapports de la tumeur à la voie d'accès. Finalement plusieurs lésions du tiers moyen peuvent quand même être enlevées par voie basse (trans-anales) de sorte qu'il est souvent indiqué de tenter l'exérèse par cette voie qui est moins inconfortable et moins mutilante. On est souvent surpris d'y réussir.

Quant aux détails techniques, résumons-les: position du malade sur le ventre avec élévation des hanches et flexion de la table (Jack-knife); préparation mécanique adéquate de l'intestin et installation de 100 cc de solution de néomycine à 5% dans le rectum avant l'asepsie cutanée; incision paramédiane curviligne de la moitié du sacrum à 2 cm de l'anus; excision sous-périostée du coccyx et de la 5^e vertèbre sacrée; incision du raphé médian des releveurs, épargnant le muscle puborectalis en bas, afin de conserver l'appareil sphinctérien in-

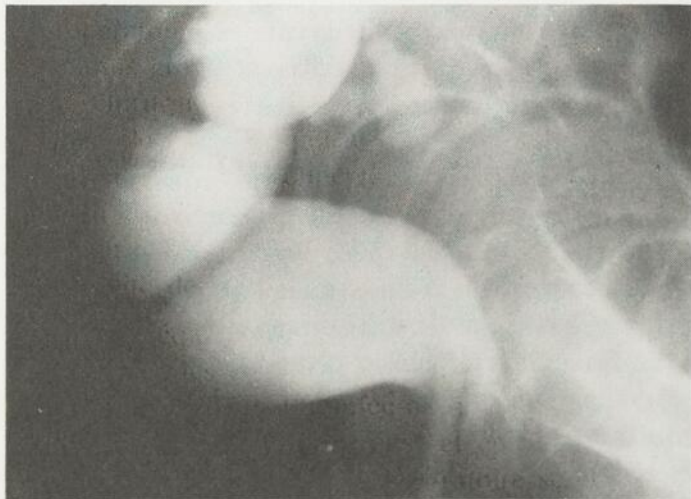


Fig. 2

tact; incision verticale de la paroi rectale à côté de la lésion (Fig. 4); infiltration sous-muqueuse



Fig. 3

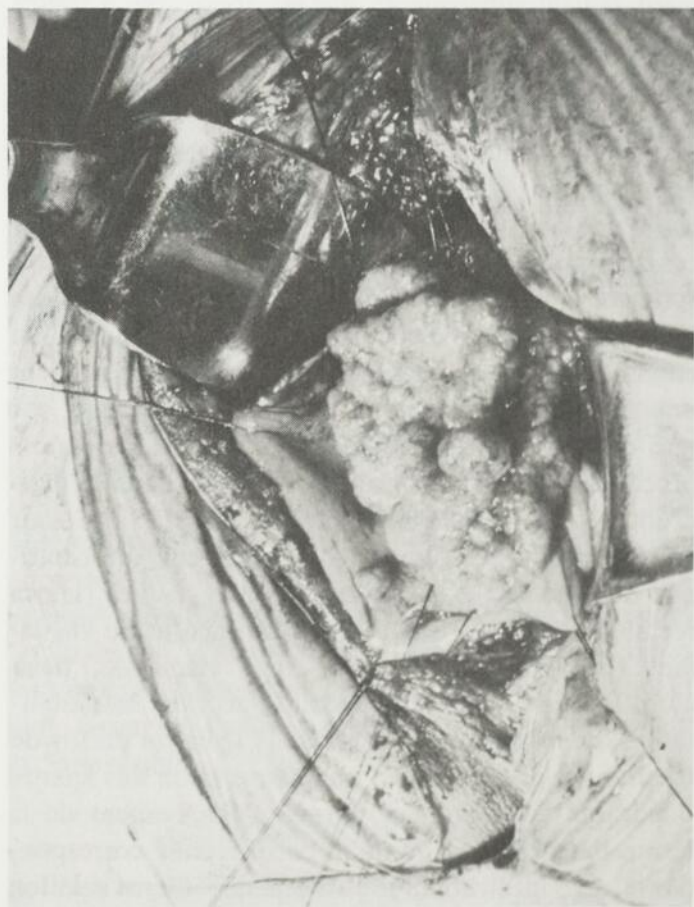


Fig. 4

d'adrénaline diluée pour faciliter l'excision de la tumeur (voir plus haut) avec une collerette de 1 cm de muqueuse saine autour, et la fermeture en deux plans du rectum; la fermeture des muscles releveurs, du périoste et de l'aponévrose sacrée; l'irrigation avec une solution d'antibiotique topique (polymyxine, bacitracine, néomycine) au niveau de chaque plan de fermeture.

Nous n'avons pas eu à déplorer de fistule ni de déhiscence de la paroi rectale, contrairement à Gordon et Wilson³ qui ont eu 4 fistules sur 20 cas, ce qui est le chiffre moyen rencontré également par les autres auteurs (Tableau X)^{1, 4, 6}. Par contre nous avons eu 4 infections de plaie superficielle sur 8 rectotomies.

TABLEAU X

TAUX DE FISTULE APRÈS RECTOMIE POSTÉRIEURE

Auteur	Année	N	Fistule	
			N	%
Adloff	1969	5	1	20
Gordon et Wilson	1969	20	4	20
Hollender	1975	6	2	33
Jorgensen	1975	10	2	20
Série actuelle	1977	8	0	—

CONCLUSION

Résumons notre conduite à tenir en fonction du siège et des caractéristiques de la tumeur.

1) *Tiers supérieur du rectum* (11-15 cm) : petite tumeur ou tumeur pédiculée : *exérèse endoscopique*; toutes les autres lésions : *résection antérieure et anastomose*.

2) *Tiers moyen du rectum* (6-10 cm) : petite tumeur ou tumeur pédiculée : *exérèse endoscopique*; lésion sessile non suspecte à la palpation : tentative d'excision par voie trans-anales, sinon : rectotomie postérieure; lésion maligne d'emblée ou prouvée maligne, après excision locale : *résection radicale abdomino-périnéale, abdomino sacrée, antérieure basse*.

3) *Tiers inférieur du rectum* (0-5 cm) : *excision par voie trans-anales*; lésion maligne d'emblée ou prouvée maligne après excision locale : *résection abdomino-périnéale*.

4) *Tiers supérieur et tiers moyen du rectum* : (6-15 cm) : *résection abdomino-sacrée ou résection antérieure basse*.

5) *Tiers moyen et tiers inférieur du rectum* (0-10 cm) : lésion non suspecte de malignité : *résection combinée abdominale et trans-anales* (Parks); lésion maligne d'emblée ou maligne après excision locale : *résection abdomino-périnéale*.

Les tumeurs villoses du rectum sont des lésions pré-malignes dont l'indication chirurgicale est absolue. Notre série personnelle de 33 malades et de 39 lésions comprend 6 tumeurs malignes soit un pourcentage de 15.4%. Le diagnostic histologique précis doit être fait afin d'assurer un traitement approprié. Une lésion bénigne ne nécessite pas de résection radicale, car une excision complète suffit à la guérir et le taux de récurrence est bas. Une lésion maligne nécessite par contre une thérapeutique basée sur les principes de la chirurgie anti-cancéreuse.

Cinq modes thérapeutiques ont été utilisés dans notre série : soit l'exérèse locale endoscopique, trans-anales et par rectotomie postérieure, soit la résection antérieure et abdomino-périnéale, avec une mortalité de 3% et un taux de morbidité de 18%. L'emploi de l'un ou de l'autre mode est basé sur : l'histologie de la tumeur, les caractéristiques de la lésion et l'état général du patient.

Summary

Villous adenomas of the rectum are definite pre-cancerous lesions that must be removed surgically. Our own experience consists of 33 patients with 39 lesions, 6 of which or 15.4% were considered to be malignant. Proper treatment depends on an accurate pathological diagnosis. Benign adenomas are readily cured by some form of local excision, while malignant ones require radical surgery. We have used 5 different surgical procedures: endoscopic, trans-anal and posterior approach, plus anterior or abdomino-perineal resections. Mortality was 3% and complications occurred in 18% of the patients. The choice of procedure was done according to: histopathology of the adenomas, its gross features and the general condition of the patient.

BIBLIOGRAPHIE

- Adloff, M. et Kohler, J.J.: Abord sacré de certaines tumeurs villoses de l'ampoule rectale. *J. de Chir.*, 98: 19, 1969.
- Bacon, H.E. et Eisenberg, S.W.: Papillary adenoma or villous tumor of the rectum and colon. *Ann. Surg.*, 174: 1002, 1971.
- Gordon, S.E. et Wilson, A.E.: Excision of rectal lesions by the Kraske approach. *Am. J. Surg.*, 118: 213, 1969.
- Hollender, L.F., Blanchot, P.H., Kohler, J.J. et Meyer, C.: Les tumeurs villoses du rectum. A propos de 20 observations. *J. de Chir.*, 110: 203, 1975.
- Jahadi, M.R. et Bailey, W.: Papillary adenomas of the colon and rectum. A twelve-year review. *Dis. Colon & Rectum*, 18: 249, 1975.
- Jorgensen, S.J. et Ottsen, M.: Posterior rectotomy for villous tumors of the rectum. *Acta Chir. Scand.*, 141: 680, 1975.
- McCabe, J.C., McSherry, C.K., Sussman, E.B. et Gray, G.F.: Villous tumors of large bowel. *Am. J. Surg.*, 126: 336, 1973.
- Morson, B.C. et Dawson, I.M.P.: *Gastrointestinal Pathology*. London. Blackwell Scientific Publications, 1972, pp. 522, 541...
- Nivatvongs, S., Balcos, E.G., Schottler, J.L. et Goldberg, S.M.: Surgical management of villous tumors of the rectum. *Dis. Colon & Rectum*, 16: 508, 1973.
- Olsen, W.R.: Trans-anal excision of sessile rectal polyps. *Surg. Gyn. & Obst.*, 140: 767, 1975.
- Orringer, M.B. et Eggleston, J.C.: Papillary (Villous) Adenomas of the colon and rectum. *Surgery*, 72: 378, 1972.
- Parks, A.G. et Stuart, A.E.: The management of villous tumors of the large bowel. *Brit. J. Surg.*, 60: 688, 1973.
- Quan, S.H.Q. et Castro, E.B.: Papillary adenomas (Villous tumors): a review of 215 cases. *Dis. Colon & Rectum*, 14: 267, 1971.
- Welch, C.E. et Hedberg, S.E.: *Polypoid lesions of the Gastrointestinal tract*, 2nd edit. Saunders, Philadelphie, 1975, pp. 50-80.
- York-Mason, A.: Trans-sphincteric exposure of the rectum. *Ann. Roy. Coll. Surg. (Engl.)*, 51: 330, 1972.

LE TRAITEMENT DE L'ULCÈRE PEPTIQUE PERFORÉ : ALTERNATIVES ET ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 131 PATIENTS

Roméo LAFRANCE¹, Denis BERNARD², Daniel TASSÉ²
et Stephen MORGAN³

INTRODUCTION

La perforation d'un ulcère peptique en péritoine libre se traduit par un tableau clinique dramatique dont les caractéristiques permettent habituellement de poser rapidement le diagnostic.

Parmi les complications de la maladie ulcéreuse, la perforation et l'hémorragie sont les plus mortelles. Moins souvent mortelle, l'hémorragie reste cependant et de loin la complication la plus fréquente¹⁻². On a rapporté une diminution de l'incidence de la perforation comme complication de la maladie ulcéreuse¹⁻³. L'ulcère se perforé le plus souvent en fin d'après-midi³⁻⁴ et si la complication survient la nuit, le diagnostic et le traitement sont souvent retardés et la mortalité devient plus élevée¹. Par tout le monde, les perforations sont plus fréquentes le vendredi³. Les hommes sont affectés beaucoup plus souvent que les femmes et la fréquence rapportée varie de 2.5⁵ à 10 pour 1⁶. L'âge moyen varie de 43 ans⁷ à 56 ans⁵, la moyenne étant de 55 ans¹. La cause de la perforation est inconnue, mais l'on sait que la plupart des ulcères se perforent quelques heures après un repas. L'on ne connaît pas le rôle de la sécrétion gastrique dans la genèse de la perforation. L'ulcère qui se perforé est le plus souvent duodénal (85 à 90%) ou gastrique (10%).

DIAGNOSTIC

La perforation se manifeste cliniquement par une douleur aiguë, subite au creux épigastrique, d'intensité maximale dès le début du drame, ce qui permet le plus souvent de déterminer avec exactitude le moment précis de la perforation.

À l'examen, l'abdomen est rigide et la matité hépatique absente. Le croissant d'air sous-phrénique

sera visible dans 60 à 80% des cas⁵⁻⁶⁻⁸ sur la plaque simple si les trois films conventionnels sont pris, soit un poumon en position debout et deux films de l'abdomen, le patient étant en décubitus dorsal pour l'un et en décubitus latéral gauche pour l'autre. La présence d'un pneumo-péritoine et l'histoire d'un syndrome ulcéreux chronique précédant le drame actuel signent habituellement le diagnostic de la perforation.

Si le doute persiste, en l'absence des croissants d'air sous les coupes, il ne faut pas hésiter à répéter la plaque simple après injection de 200 à 400 cc. d'air dans l'estomac ou encore mieux, on peut demander un repas baryté fait avec un colorant soluble (Gastrografin).

Les autres examens de laboratoire ont peu d'utilité. Au contraire, une amyliémie élevée ou une formule sanguine normale peuvent être cause de retards dans le diagnostic et dans le traitement³.

TRAITEMENT

Le seul traitement adéquat de la perforation, sauf dans quelques cas de « forme fruste », est le traitement chirurgical. D'aucuns argumentent que beaucoup de ces patients sont trop malades pour être opérés alors qu'en réalité, ils sont trop malades pour qu'on laisse évoluer la péritonite⁹. Certains se sont basés sur la théorie ailleurs démontrée de la perforation capable de se fermer spontanément, d'où une attitude conservatrice non chirurgicale a été proposée dans le traitement des ulcères perforés¹⁰. Cette forme de thérapeutique comporte des inconvénients majeurs, dont surtout une incidence élevée d'abcès sous-phréniques¹¹. Toutefois, pour certains patients dont l'état général ou la présence de maladies associées graves ne permettent pas d'entreprendre une intervention chirurgicale, l'attitude conservatrice peut être un choix de compromis. Le taux de mortalité rapporté varie de 50 à 100%¹⁻³⁻⁶. Ces chiffres sont le reflet de la sélection des patients et non pas de l'inefficacité d'un tel traitement, car en général les mauvais risques ne sont pas opérés et les meilleurs le sont.

¹ Professeur agrégé, département de chirurgie, Université de Montréal; chirurgien, hôpital Saint-Luc.

² Professeur adjoint, département de chirurgie, Université de Montréal; chirurgien, hôpital Saint-Luc.

³ Chirurgien, hôpital Saint-Luc.

Toute demande de tirés à part doit être adressée au docteur Roméo Lafrance, Hôpital Saint-Luc, rue Saint-Denis, Montréal.

Le traitement choisi peut donc être médical ou chirurgical selon un certain nombre de critères qui sont l'âge du patient, le temps écoulé entre le moment de la perforation et le début du traitement, la présence d'un syndrome ulcéreux chronique avant la perforation et l'état général du patient. Lorsque l'on opte pour le traitement chirurgical, la meilleure attitude consiste à individualiser les cas afin de traiter adéquatement la complication et si les circonstances le permettent, de régler définitivement la diathèse ulcéreuse avec un minimum de morbidité et de mortalité.

Le taux élevé de persistance de la diathèse ulcéreuse après simple fermeture de la perforation est tel que nous croyons que dans la grande majorité des cas la perforation est une manifestation de la virulence et de la progression de la maladie ulcéreuse. Dans notre centre hospitalier, nous avons commencé en 1964 à faire une chirurgie à visée curative lors de perforation quand les circonstances le permettent. En 1969, nous rapportons les résultats de cette attitude thérapeutique en notre milieu sur une période de cinq ans¹². Stimulés par le peu de morbidité et l'absence de mortalité chez les premiers vingt patients à qui nous avons fait une vagotomie et pyloroplastie d'urgence en présence d'un ulcère perforé, nous avons persisté dans la même attitude thérapeutique et nous rapportons ici notre expérience globale des douze dernières années, soit de 1964 à 1976.

MATÉRIEL CLINIQUE

Nous avons relevé dans les archives du Centre Hospitalier Saint-Luc les dossiers de tous les patients admis pour ulcère peptique perforé sur une période de douze ans, soit de 1964 à 1976, et une étude rétrospective de ces dossiers fut entreprise.

Au total, nous avons vu 131 patients. Dix (7.6%) n'ont pas été traités, soit parce qu'ils étaient en phase terminale d'une autre maladie ou que le diagnostic fut méconnu et posé seulement lors de l'autopsie subséquente. (Tableau I) Trois patients

TABLEAU I
ULCÈRES PERFORÉS — 1964-76

1. Aucun traitement (D.C.D.)	10
2. RX conservateur (succès) (D.C.D.)	3 6
3. Gastrectomies subtotaux (succès)	4
4. Vagotomie et antrectomie (D.C.D.)	1
5. Vagotomie et pyloroplastie	65
6. Epiploplasties (suture)	41
7. Pyloroplastie sans vagotomie	1
Total:	131

(2.8%) atteints de la « forme fruste » de perforation furent traités avec succès sans opération. Six autres patients (5.6%) ne furent pas opérés parce que le médecin traitant les considérait incapables de subir le stress opératoire et ils sont tous décédés, la plupart d'entre eux d'une lésion pathologique non reliée à l'ulcère perforé. 112 patients (85.5% de tous les patients vus) furent opérés d'urgence. À quelques exceptions près (4 gastrectomies sub-totales et 1 vagotomie avec antrectomie) le choix du chirurgien porta sur une suture de l'ulcère avec ou sans épiploplastie (41 patients ou 36.6% de tous les opérés) ou une vagotomie et pyloroplastie (65 patients ou 58%). Enfin chez un seul patient, le chirurgien a fait une pyloroplastie sans vagotomie.

Le choix du procédé utilisé se fait au moment de chaque intervention et les critères de sélection étaient: l'âge du patient, son état général, la présence ou l'absence de maladie associée, la durée du syndrome ulcéreux, le temps écoulé depuis le moment de la perforation et l'expérience du chirurgien responsable de la pathologie gastrique urgente; ce choix reflétait l'intention du chirurgien d'assurer à chaque cas individuel la meilleure modalité thérapeutique. Depuis 1969, dans tous les cas où il fut décidé de pratiquer une opération chirurgicale définitive d'emblée, la vagotomie et pyloroplastie fut choisie à l'exclusion des autres techniques. Ce choix reflète la grande expérience des chirurgiens de notre centre hospitalier concernant cette technique dont l'exécution est facile et rapide et les suites post-opératoires immédiates peu morbides. Nous nous limiterons ici à l'étude comparée des patients ayant subi une vagotomie et pyloroplastie (65 patients) et ceux à qui on a fait une simple suture avec ou sans épiploplastie (41 patients) (Tableau II).

TABLEAU II
TECHNIQUE CHIRURGICALE — 1964-76

Epiploplasties:	41
Vagotomie et drainage:	65
Pyloroplastie sans vagotomie:	1 (avec exérèse d'ulcère)
Total:	107

De toute évidence, ces deux séries de patients ne sont pas superposables. D'abord l'âge moyen des patients traités par vagotomie et pyloroplastie est de 46.9 ans et est inférieur de 11 ans au groupe traité par la suture et l'épiploplastie dont l'âge moyen est de 58.3 ans.

Le temps écoulé entre le moment de la perforation et celui du traitement institué varie également d'un groupe à l'autre. Le Tableau III démontre clai-

TABLEAU III

TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS PERFORATION — 1964-76

	<i>Épiploplasties</i>	<i>Vagotomie et drainage</i>
0-12 h.	18	48
12-24 h.	8	9
24-48 h.	4	0
48 h. et plus	11	8

1 patient perforé depuis plus de 48 heures a eu une pyloroplastie, sans vagotomie avec exérèse d'ulcère.

rement que la vagotomie et pyloroplastie a surtout été choisie pour les patients dont la perforation était plus récente.

Quant au site de l'ulcère perforé, il y a nette prédominance d'une localisation duodénale (Tableau IV).

TABLEAU IV

SITE DE L'ULCÈRE — 1964-76

	<i>Épiploplasties</i>	<i>Vagotomie et drainage</i>
Duodéal	32	63
Gastrique	8	2
Anastomotique	1	0

1 pyloroplastie pour ulcère duodéal sans vagotomie avec exérèse d'ulcère.

Parmi les 107 patients qui sont l'objet de cette étude 65 (61.3%) ont subi une vagotomie et pyloroplastie et 41 (38.6%) une épiploplastie. En une occasion, le chirurgien a fait l'exérèse d'un ulcère duodéal avec pyloroplastie, mais sans vagotomie. Tous les cas d'ulcères gastriques furent biopsiés et en deux occasions, il s'agissait d'un cancer gastrique perforé.

La durée de séjour du patient au centre hospitalier n'a pas été prolongée parce qu'il avait subi une opération à visée curative. Le séjour moyen des patients ayant subi une épiploplastie est de 14.7 jours et pour ceux à qui une vagotomie fut faite, elle est de 9.8 jours.

Les complications postopératoires furent beaucoup moins fréquentes et moins graves chez les patients à qui un traitement chirurgical définitif fut fait (Tableau V). L'incidence élevée et l'importance des complications chez les patients du groupe des « épiploplasties » témoignent bien plus de la sévérité de la lésion présente et du mauvais état général de ces patients que de la gravité de l'opération.

Les complications les plus fréquentes parmi le groupe des « vagotomisés » furent les complications pulmonaires (11 patients ou 16.9%) et les infections de plaie (6%). Dans l'autre groupe d'opérés, les taux respectifs de ces complications sont de 26.8% (pulmonaires) et 17% (plaies).

TABLEAU V

RÉSULTATS — 1964-1976

<i>Complications postopér.</i>	<i>Épiploplasties (41)</i>	<i>Vagotomie et drainage (65)</i>
Infection de plaie	3	4
Déhiscence de plaie	4	0
Hématome de plaie	0	1
Abcès intra-abdominal	4	1
Médiastinite	0	0
Sténose pylorique	2	1
Atélectasie pulmonaire	6	4
Pneumonies	5	7
Septicémie (choc)	3	0
Delirium tremens	1	1
Coma hyperosmolaire	1	0
Péritonite	1	0
Choc cardiogénique	1	0
Hémorragie digestive	2	0
Décompensation hépatique	0	1
Arrêt cardiaque	1	0
Insuffisance rénale	1	0
Ischémie cérébrale	1	0
Mortalité	9 (21.9%)	0

Dans le groupe de patients à qui une épiploplastie fut faite, les complications les plus graves furent des cas d'infection intra-péritonéale (12%), (une péritonite et 4 abcès intra-abdominaux, trois cas de choc septique) (7.3%) et 2 cas d'hémorragie digestive haute massive (4.8%); trois patients présentèrent une sténose pylorique postopératoire; deux furent réopérés et subirent une gastro-entérostomie; le troisième patient est décédé sans le bénéfice d'une réintervention.

Enfin, nous avons eu à déplorer 9 décès (21.9%) parmi les 41 patients ayant subi une épiploplastie. Par ailleurs, aucun patient à qui l'on a fait une vagotomie et pyloroplastie n'est décédé. La mortalité opératoire pour tout le groupe (9 patients sur 107) est donc de 8.4%.

Parmi les 4 décès survenus depuis 1972, un seul avait un ulcère duodéal perforé. Il s'agissait d'un homme de 45 ans souffrant d'une carcinomatose abdominale en phase préterminale à qui une épiploplastie fut faite entre 24 et 48 heures après la perforation.

Les trois autres patients avaient perforé un ulcère gastrique. L'un d'eux souffrait d'un lymphome malin, stade 3, et recevait de la chimiothérapie. Il est mort subitement le onzième jour postopératoire sans cause clinique apparente.

Le troisième patient a perforé un ulcère gastrique six jours après avoir subi une laryngectomie totale avec dissection radicale du cou pour un épithélioma du larynx. Une biopsie-exérèse de l'ulcère et épiploplastie furent faites. L'évolution postopératoire se compliqua d'une infection et d'une déhiscence de la plaie et d'une hémorragie digestive haute

massive pour laquelle il fut réopéré d'urgence. Il est décédé le soir même de cette troisième intervention d'un choc irréversible.

Le dernier cas de léthalité est un homme de soixante-quatorze ans arrivé à l'hôpital en état de choc septique douze heures après avoir perforé un ulcère gastrique. Après une période adéquate de préparation, une biopsie de l'ulcère et une épiploplastie furent faites. L'évolution postopératoire fut très orageuse compliquée d'infection et d'une sténose pylorique. Une semaine plus tard, il fut réopéré pour une hémorragie digestive haute massive originant de l'ulcère gastrique qui n'avait pas été enlevé lors de la première intervention. Cette fois, l'on fit une exérèse complète de l'ulcère ainsi qu'une gastro-entérostomie et une cure d'événtration. Le patient est décédé le lendemain de cette intervention.

COMMENTAIRES

La première description précise du syndrome clinique secondaire à un ulcère perforé fut faite par Benjamin Travers en 1817¹³. En 1843, Edward Crisp rapportait 50 cas et en plus de décrire la symptomatologie, il suggérait la possibilité de fermer chirurgicalement la perforation. La première tentative (sans succès) de fermeture chirurgicale fut entreprise par Mikulicz en 1841. Sept ans plus tard, Heusner réussissait l'exploit pour la première fois. En 1897, Braun ajouta la gastro-entérostomie postérieure à la technique et cette modalité de traitement fut utilisée sur une grande échelle pendant une quarantaine d'années. Au début du siècle, à la suite de Keetley¹³, la gastrectomie partielle d'urgence devint très populaire en Europe Centrale et fut préférée à la simple suture et gastro-entérostomie postérieure.

À la même époque, les chirurgiens britanniques et américains pratiquaient la suture simple de la perforation avec ou sans épiploplastie. Depuis 1940, le concept du traitement définitif d'urgence est appliqué avec une fréquence accrue¹³. D'excellents résultats ont été rapportés avec la gastrectomie subtotale et la vagotomie et antrectomie¹⁴. Hinshaw et Pierandozzi ont été les premiers à publier des résultats intéressants avec la vagotomie et la pyloroplastie d'urgence pour perforation⁷.

L'histoire naturelle de la diathèse ulcéreuse duodénale après perforation est encore sujet à controverse parmi la profession médicale. Si la perforation est un simple épiphénomène sans signification pronostique dans l'évolution de la maladie ulcéreuse alors le traitement le plus simple s'impose, soit la suture simple de l'ulcère avec ou sans épiploplastie.

Par ailleurs, si la perforation est une manifestation d'une maladie virulente et progressive, la fermeture de l'ulcère perforé n'est qu'un pansement temporaire et l'évolution de la maladie ulcéreuse est inchangée après ce traitement. Illingworth, Scott et Jamieson¹⁵ ont été les premiers à reconnaître que la diathèse ulcéreuse demeurait active dans au moins 70% des cas après perforation d'une part et d'autre part, le taux de complications et de chronicité augmentait progressivement selon la durée du temps pendant laquelle ces patients étaient suivis après le traitement de la perforation. Cette tendance évolutive après la perforation a été confirmée depuis par de nombreux auteurs¹⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸. Près de la moitié des patients dont le syndrome ulcéreux persiste ont eu besoin de chirurgie ultérieure ou sont morts d'une complication de l'ulcère³⁻⁹⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸. Il faut donc croire que la majorité des patients qui ont une perforation d'un ulcère duodénal devraient subir un traitement chirurgical pour la diathèse ulcéreuse au moment de la perforation. Les études à long terme ont démontré que le taux de récurrence de l'ulcère après chirurgie définitive faite d'urgence pour la perforation est comparable au taux de récurrence après une chirurgie élective¹⁶. L'identification en période préopératoire des patients chez qui une chirurgie définitive ne serait pas justifiée serait idéale, mais ne nous semble pas possible. Tout au plus peut-on penser que ce groupe de patients se trouve parmi ceux dont l'histoire ulcéreuse date de moins d'un mois et qui sont du sexe féminin⁵⁻¹⁸.

Les proposants de la suture simple de l'ulcère croient qu'une chirurgie plus extensive chez ces grands malades augmente le taux de complications et de mortalité. Nous avons vu au contraire qu'une sélection de patients est possible et que l'on peut faire une chirurgie définitive à un grand nombre de patients sans mortalité et avec très peu de morbidité¹². Cette opinion est confirmée par l'analyse des patients opérés que nous présentons aujourd'hui et de nombreux auteurs partagent cette opinion¹⁻⁶⁻¹⁶⁻¹⁷.

Les complications les plus fréquentes et les plus graves se trouvent chez ceux qui ont subi une suture et épiploplastie⁶⁻¹²⁻¹⁸. La mortalité postopératoire moyenne est de 15 à 18% et ceux qui décèdent sont dans les catégories suivantes de patients: les personnes du sexe féminin, les patients âgés, ceux qui perforent un ulcère gastrique et ceux dont la perforation survient la nuit¹⁻⁵⁻¹¹. Plus le temps écoulé entre la perforation et l'opération est long, plus la mortalité opératoire et le taux de complications sont élevés¹⁻¹¹. Les patients perforés depuis plus de huit heures sont déjà, en principe, en

péritonite bactérienne et une chirurgie conservatrice devrait leur être faite. Le degré de contamination péritonéale cependant n'est pas uniquement fonction du temps mais également du contenu de l'estomac et du duodénum au moment de la perforation. Nous avons fait une vagotomie et pyloroplastie à 17 patients (Tableau III) qui étaient perforés depuis plus de 12 heures sans complications ni mortalité.

Les patients qui font un état de choc septique avant l'opération sont de très mauvais risques et 50% d'entre eux vont mourir, quel que soit le traitement chirurgical qui leur est fait¹⁷.

Enfin, le nombre élevé de complications (infection non contrôlée, hémorragie, obstruction pylorique, cancer résiduel) que nous avons eu à déplorer chez les patients avec perforation d'un ulcère gastrique et la gravité de ces complications nous incitent à reviser nos positions et à suggérer qu'à l'avenir, une résection gastrique devrait être faite à la majorité de ces patients de préférence à une suture simple après biopsie ou une vagotomie et pyloroplastie.

Harkins¹⁹ prônait la résection gastrique d'urgence au moment de la perforation dans les cas où il existait une indication de chirurgie électorale pour la maladie ulcéreuse avant que ne survienne la complication. Selon lui, la liste des indications était la suivante: 1. présence d'un syndrome ulcéreux depuis un an ou plus, 2. échec ou non-observance du traitement médical, 3. perforation d'un ulcère calleux, 4. présence d'ulcères multiples, 5. histoire d'une perforation antérieure, 6. perforation et hémorragie concomitantes, 7. perforation d'un ulcère gastrique, 8. perforation d'un cancer gastrique, 9. association d'une sténose pylorique à l'ulcère perforé.

Dans tous ces cas, une gastrectomie devrait être faite à condition que: 1. l'ulcère soit perforé depuis moins de 12 heures, 2. l'équipe médicale soit expérimentée dans le traitement des pathologies gastriques urgentes, 3. l'état général du patient le permette.

Cette liste de critères et d'indications garde encore toute son actualité et présageait ce que les études cliniques ultérieures allaient démontrer.

Si l'on opte pour une chirurgie à visée curative, il y a nécessité de faire un choix entre les différentes opérations dont l'efficacité à guérir la diathèse ulcéreuse a été établie. Dans les cas d'urgence, le taux de mortalité rapporté après vagotomie et pyloroplastie varie de 1.1% à 5.5%⁷⁻²⁰ et après résection gastrique avec ou sans vagotomie de 2.2% à 15%¹⁶. Le chirurgien se doit de choisir la technique avec laquelle il est le plus familier et qui lui

a donné les meilleurs résultats avec le moins de mortalité et de morbidité. Ce choix dépend de l'expérience du chirurgien, de ses préférences et de la population de patients desservis. Dans notre centre hospitalier, depuis 1964, la vagotomie et la pyloroplastie d'urgence a été de loin la technique préférée.

Résumé

La perforation est la complication la plus souvent mortelle de l'ulcère peptique, surtout quand la perforation survient la nuit chez un patient âgé. Le diagnostic est habituellement facile à poser. Si nécessaire, il ne faut pas hésiter à faire d'urgence un repas baryté au Gastrografin.

Le traitement conservateur non chirurgical doit être réservé aux patients porteurs de la « forme fruste » de perforation et à ceux dont l'état général ou une pathologie associée grave ne permettent pas d'intervenir. Le choix de la technique chirurgicale doit être individualisé, mais l'on doit de préférence opter pour une chirurgie définitive lorsque c'est possible.

Nous présentons une étude rétrospective de notre expérience avec 131 cas d'ulcères perforés depuis 12 ans. En 65 occasions, nous avons fait une vagotomie et pyloroplastie d'urgence sans perdre un seul patient. 41 patients ont eu une simple suture avec ou sans épiploplastie et 9 d'entre eux (21.9%) sont décédés. Ce taux élevé de mortalité postopératoire est un reflet de la sélection des patients, les plus malades ont eu une épiploplastie, tandis que les meilleurs risques ont subi une vagotomie et pyloroplastie.

Les complications ont été nombreuses après simple suture de l'ulcère: les plus fréquentes ont été les infections non contrôlées, des hémorragies massives digestives hautes, des sténoses pyloriques et en deux occasions après perforation gastrique du tissu cancéreux méconnu fut laissé en place.

L'histoire naturelle de l'ulcère duodénal après perforation est un sujet de litige depuis plusieurs décades. L'on reconnaît maintenant que la maladie ulcéreuse reste évolutive chez environ 70% de ces patients et à peu près 50% d'entre eux auront besoin éventuellement d'une autre opération ou mourront d'une complication de l'ulcère. Voilà les raisons qui militent en faveur d'un traitement définitif de la diathèse ulcéreuse au moment de la perforation, surtout si une indication de chirurgie électorale était présente avant la perforation. En sélectionnant bien les patients, il est possible de faire une chirurgie définitive au moment de la perforation

sans augmenter la morbidité ou la mortalité post-opératoire. Le genre d'opération pratiqué dépend de la préférence du chirurgien ainsi que des traditions locales. En notre centre hospitalier la vagotomie et pyloroplastie est le choix le plus fréquent.

Summary

Perforation is the most frequent lethal complication of peptic ulcer particularly if the perforation occurs at night in an elderly patient. The diagnosis is usually made with relative ease and one should not hesitate to do a barium meal with a soluble dye if in doubt. Although a few patients can be treated without surgery, this form of treatment should be tried only in those patients that are very ill or who have the "forme fruste" of perforation. Surgical treatment is best individualised in each case but definitive surgical treatment of ulcer diathesis should be undertaken when possible.

We have reviewed the treatment of perforated peptic ulcer at our hospital during the twelve year period of 1964 to 1976. Sixty five emergency vagotomy and pyloroplasty were done at the time of perforation without a single death. Forty-one patients had simple plication and nine patients (21.9%) died. This high incidence of post-operative mortality is a reflection of the selection of patients: the most ill patients had a simple plication and the better risks a vagotomy and pyloroplasty. Morbidity after simple plication was high; the most frequent complications encountered were uncontrolled sepsis, massive upper gastro-intestinal bleeding, pyloric stenosis and residual cancer.

The natural history of duodenal ulcer disease after perforation has been a subject of controversy for several decades. It now seems to be an accepted fact that 70% of patients will continue to have active ulcer disease and about half of these will require further surgery or will die from a complication of the ulcer disease. Because of this, definitive surgery should be done at the time of perforation when an indication for elective surgery was present prior to perforation. With proper selection of patients this can be

done without increasing morbidity or mortality. The type of operation performed will depend on the surgeon's preference and local experience. In our hospital vagotomy and pyloroplasty is the most frequent choice.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cohen, M.M.: Treatment and mortality of perforated peptic ulcer. A survey of 852 cases. *Can. Med. Assoc. J.*, **105**: 263, 1971.
2. White, T.T. et Harrison, R.C.: Reoperative gastro-intestinal surgery. Little Brown and Co., 1973.
3. Steiger, Ezra et Cooperman, Avram M.: Considerations in the management of perforated peptic ulcers. *The Surgical Clinics of North America*, **56**: 1395-1401, 1976.
4. MacKay, C.: Perforated peptic ulcer in the West of Scotland: A survey of 5,343 cases during 1954-63. *Br. Med. J.*, **1**: 701, 1966.
5. McDonough, J.M. et Foster, J.H.: Factors influencing prognosis in perforated peptic ulcer. *Am. J. Surg.*, **123**: 411, 1972.
6. Wangenstein, S.C., Wray, R.C. et Golden, G.T.: Perforated duodenal ulcer. *Am. J. Surg.*, **123**: 538, 1972.
7. Hinshaw, D.B., Pierandozzi, J.S., Thompson, R.J. et Carter, R.: Vagotomy and pyloroplasty for perforated duodenal ulcer. *Am. J. Surg.*, **115**: 176, 1968.
8. Machayya, M.G.: Emergency vagotomy and pyloroplasty for perforated duodenal ulcer. Study of 73 cases. *Br. Med. J.*, **4**: 155, 1968.
9. Menguy, René: Surgery of peptic ulcer. *Major Problems in Clinical Surgery*, **18**: 1976.
10. Taylor, H.: The non-surgical treatment of perforated peptic ulcer. *Gastroenterology*, **33**: 353, 1957.
11. Dunphy, E.J. et Way, L.W.: Current surgical diagnosis and treatment. Lange Medical Publications, 1973.
12. Lafrance, R. et Bernard, D.: Le traitement d'urgence de l'ulcère perforé par vagotomie et pyloroplastie. *Union Médicale du Canada*, **98**: 1171, 1969.
13. Harkins, H.H. et Nyhus, L.M.: Surgery of the stomach and duodenum. Little and Brown Co., Boston, 2e édition, 1969.
14. Jordan, G.L., DeBakey, M.E. et Cooley, D.A.: Role of resective surgery in management of acute gastroduodenal perforation. *Am. J. Surg.*, **105**: 491, 1963.
15. Illingworth, G.P.W., Scott, L.P.W. et Jamieson, R.A.: Progress after perforated peptic ulcer. *Br. Med. J.*, **1**: 787, 1946.
16. Jordan, G.L. Jr, DeBakey, M.E. et Duncan, J.M. Jr: Surgical management of perforated peptic ulcer. *Ann. Surg.*, **179**: 628, 1974.
17. Griffen, C.E. et Organ, C.H. Jr: The natural history of the perforated duodenal ulcer treated by suture plication. *Ann. Surg.*, **183**: 382, 1976.
18. Greco, R.S. et Cahow, C.E.: Alternatives in the management of acute perforated duodenal ulcer. *Am. J. Surg.*, **127**: 109, 1974.
19. Moyer, Rhoads, Allen et Harkins: Surgery principles and practice. W.B. Saunders Co., 3e édition, 1970.
20. Khan, I.H. et Ralston, G.F.: Perforated duodenal ulcer treated by vagotomy and drainage. *J. Roy. Coll. Surg.*, **15**: 41, 1970.

revue générale

MÉTABOLISME ET MÉFAITS DE L'ÉTHANOL

Michel C. COPTI¹, F.R.C.P.(C)

Monique LEFEBVRE D'AMOUR², F.R.C.P.(C)

Dan BISSOON DOYAL³, F.R.C.P.(C)

L'alcool éthylique ou éthanol (C²H⁵OH) provient des sucres hexoses soit après fermentation (teneur de 15° ou 20°), soit après distillation (teneur jusqu'à 98°). Il est neutre, hydrosoluble et de faible poids

moléculaire 46.07. Son innocuité permet une alcoolémie (concentration sanguine) à 50 mg/100 ml. Ce seuil serait atteint en cinq heures par un individu de soixante-huit kilogrammes absorbant une once de whisky bourbon (proof 100) par heure¹. Les effets toxiques de l'éthanol résultent de la surcharge des voies du métabolisme. Une personne sera considérée « terrain éthylique » si sa consommation quotidienne est de l'ordre de 160 à 240 g; cela correspond

¹ Chef du service de neurologie, hôpital Saint-Luc, Université de Montréal.

^{2,3} Neurologues, hôpital Saint-Luc, Université de Montréal.

à une ingestion soit d'un litre et demi à deux litres de vins de 15° ou 20°, soit de cinq à sept litres de bière. L'alcoolisme, selon les critères de Maurice Victor, est un état d'asservissement à l'égard de l'alcool affectant la santé, les relations interpersonnelles et sociales, la situation socio-professionnelle et enfin le potentiel économique. Les statistiques concernant le taux d'alcooliques révèlent 5 pour cent aux États-Unis, 10 à 30 pour cent en France, probablement autant pour le Québec. Enfin pour chaque cirrhotique il y aurait cent quarante-quatre alcooliques.

MÉTABOLISME

1— Processus métabolique (Tableau I)

Chez le sujet à jeun, l'éthanol se retrouve dans le sang quinze à trente minutes après l'ingestion. Dès lors quatre à cinq pour cent sont excrétés par la peau, les poumons et les urines. Le reste suit les avenues de l'oxydation surtout et principalement deux voies enzymatiques: l'alcool déshydrogénase (ADH) et le système microsomial oxydant de l'éthanol (MEOS).

L'alcool éthylique est transformé en acétaldéhyde. Ce dernier subit soit la pyruvate déshydrogénase ou cocarboxylase, dont le facteur coenzymatique est le pyrophosphate de thiamine avec pour résultat l'hydroxyéthyl thiamine pyrophosphate transformé à son tour en acétyl coenzyme A; soit l'alcool déshydrogénase pour donner l'acide acétique puis l'acétyl coenzyme A sous l'influence d'ATP et d'une thiokinase. L'acétyl coenzyme A rejoint le cycle de Krebs.

Une troisième voie d'oxydation apparaîtrait chez l'éthylique: celle de la catalase microsomial transformant l'éthanol en acétaldéhyde. Ce dernier, sous l'effet des aldéhydéoxydase et xanthine oxydase produirait de l'acide acétique. Ainsi tout ce processus « de secours » expliquerait la tolérance des alcooliques à l'éthanol.

Un coefficient d'éthyloxydation² a pu être déterminé. Il représente la quantité d'alcool qu'un sujet peut brûler en unité de temps. Pour l'homme, il est de 100 mg/kg/heure soit 7 g/heure pour un individu de 70 kg; cela équivaut à une once de bourbon (proof 90) ou 7 à 8 onces de bière 4°.

2 — Facteurs d'interférence

L'observation et l'expérimentation ont permis de dégager des facteurs modifiant le métabolisme de l'éthanol.

Nutrition

Chez le rat en état de jeûne^{3, 4}, l'oxydation de l'alcool est ralentie comparativement au groupe qui est alimenté. Des sujets volontaires, maintenus à une alcoolémie constante, présentent une augmentation de leur concentration sanguine dès la réduction des rations caloriques ou protidiques alimentaires.

Durée de consommation⁵:

L'alcoolémie diminue après une période prolongée d'imprégnation éthylique tant chez l'humain que chez l'animal.

TABLEAU I

CONSÉQUENCES NEUROLOGIQUES DE

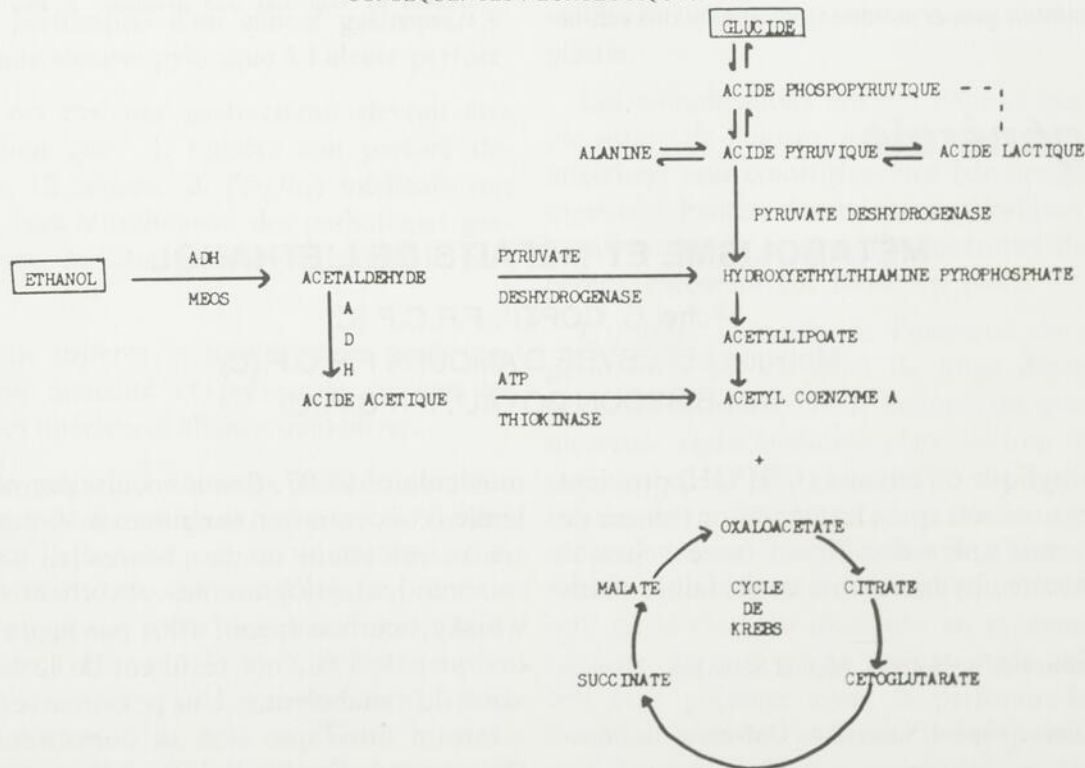


TABLEAU II
CONSÉQUENCES NEUROLOGIQUES DE
L'HYPERALCOOLISATION CHRONIQUE

Entité pathologique	Facteur(s) responsable(s)
Syndrome de sevrage (delirium tremens, convulsion)	Hypomagnésémie ^{20, 21} + Alcalose respiratoire ²²
Encéphalopathie de Wernicke	Déficiences en thiamine ²³
Encéphalopathie de Korsakoff	Déficiences en thiamine ²³
Pellagre	Déficiences en tryptophane ²⁴
Dégénérescence primaire du corps calleux (Marchiafava Bignami)	Carences multiples ?
Myélinolyse centro pontique	Hyponatrémie, mais surtout hypokaliémie ²⁵
Sclérose corticale de Morel	?
Atrophie cérébelleuse corticale (type Pierre Mare, Foix et Alajouanine)	Déficiences probables en thiamine ²⁶
Sclérose combinée	Déficiences en acide folique ¹⁶ Déficiences en B 12 ¹⁷
Neuropathie rétrobulbaire	Déficiences multiples en: Riboflavine ? Thiamine ²⁷ B 12 ²⁸
Polyneuropathie	Déficiences multiples en: Thiamine ^{29, 30} Pyridoxine ³¹ Acide panthoténique ^{31, 32}
Myopathies	?

Les agents chimiques:

Les acides aminés, l'insuline et le fructose accroissent le taux de combustion de l'alcool probablement par action de « mordantage » de l'alcool déshydrogénase⁶. Les « congénères »⁷ sont des homologues de l'éthanol provenant de: canne à sucre, pomme de terre, féculent, cellulose, xylose et fruits; ils se retrouvent à teneur variable dans diverses boissons alcoolisées telles que scotch, rhye, bourbon, brandy, rhum, vodka et gin; ils réduisent la vitesse d'oxydation sans présenter directement de toxicité.

EFFETS BIOLOGIQUES DE L'ÉTHANOL

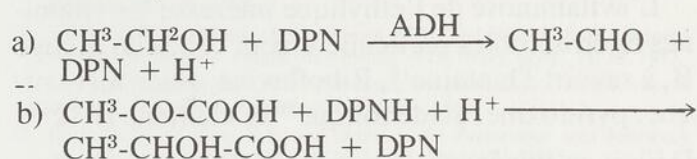
Les effets biologiques de l'alcool éthylique sont tributaires du mode aigu ou chronique d'alcoolisation.

1 — Alcoolisation aiguë chez le tempérant

Acidose métabolique:

Une absorption massive et passagère d'alcool entraîne une oxydation rapide en acétaldéhyde sous

l'effet de l'alcool déshydrogénase au niveau hépatique (Fig. 1). Il en résulte une augmentation de di-phosphopyridine nucléotide réduit (DPNH). Le débordement de ce dernier par rapport au DPN favorise un état d'acidose en réduisant l'acide pyruvique en acide lactique selon le mode des réactions suivantes:



Hyperuricémie:

Particulièrement chez les sujets à jeûn, l'augmentation de l'acide lactique réduit très sensiblement l'excrétion des urates.

Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie^{8, 9}:

Le DPNH permet l'apparition des produits réduits de l'acétate tels que acide gras et cholestérol; en outre il favorise la synthèse des triglycérides.

Hypoglycémie¹⁰:

Elle résulte d'une inhibition directe de la néoglycogénèse au niveau du foie.

Thrombocytopénie^{11, 12}:

Elle a été relevée tant chez le tempérant que chez l'alcoolique.

Polyurie:

L'alcool inhibe la sécrétion de l'hormone antidiurétique et réduit la réabsorption tubulaire de l'eau.

2 — Alcoolisation chronique

L'usage chronique d'éthanol entraîne des modifications des habitudes alimentaires dans le sens restrictif c'est-à-dire à tendance carencielle. Les besoins essentiels, tels que: protides, vitamines et minéraux, ne sont plus assurés à l'organisme; tandis que la transformation de l'alcool en hydrates de carbone se poursuit avec l'induction des voies métaboliques des glucides, aggravant de la sorte les déficits en vitamine, donc de quelques cofacteurs enzymatiques. Ces considérations ont pour corrolaire les conséquences qui suivent de façon nullement limitative.

Déficit en protides:

La carence protidique a pour expression: la stéatose hépatique^{13, 14}, l'hypoalbuminémie, l'hypocholestérolémie, l'oedème et l'anémie du type normocytaire. Une comparaison, tant pathogénique que clinique, peut être établie avec le Kwashiorkor. Il importe de souligner, à ce stade, que l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'élévation des SGOT observées aussi bien à l'occasion des alcoolisations aiguës ou chroniques présupposent l'existence

d'une atteinte hépatique d'origine alcoolique ou non alcoolique. Enfin l'évolution naturelle à partir du « foie gras » s'effectue vers la fibrose et la cirrhose de Laennec.

Avitaminoses:

L'avitaminose de l'éthylque intéresse les vitamines hydrosolubles particulièrement celles du groupe B, à savoir: Thiamine¹⁵, Riboflavine, acide nicotinique, pyridoxine, acide folique¹⁶ et vitamine B 12¹⁷.

Déficit en minéraux:

La consommation chronique et soutenue d'alcool provoque un état de déplétion en minéraux tels: sodium, chlorure, potassium¹⁶, magnésium¹⁶ et zinc. Une déshydratation accompagnée d'acidose représente souvent la complication de ces déficits.

Altération de l'hématopoïèse¹⁸:

L'hématopoïèse est affectée à tous les niveaux: anémie, leucopénie et thrombocytopenie^{11, 12}. L'anémie peut être du type mégalo-blastique^{16, 17}.

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE L'HYPERALCOOLISATION

À la lumière de l'exposé qui précède, l'effet néfaste de l'alcool est imputable soit à la surcharge des voies métaboliques, soit aux modifications biologiques. Ainsi lors de l'hyperalcoolisation aiguë, la première considération sera retenue; tandis que dans le cas de l'imprégnation éthylique chronique, les effets biologiques carenciels régissent la maladie.

1 — Conséquence de l'hyperalcoolisation aiguë

Dès 35 mg/100 ml d'alcoolémie (l'équivalent d'un demi litre de vin à 10°), les temps de réaction de l'individu sont prolongés et accompagnent un cortège d'euphorie, d'inattention et de présomption des performances. Au fur et à mesure que la concentration sanguine s'élève, le sujet passe de la phase d'ébriété à celle de l'ivresse et subrepticement s'engage dans la voie des levées des inhibitions, de l'incoordination motrice et de l'intolérance des activités pour aboutir parfois au coma éthylique voire à la mort par arrêt respiratoire. Ces manifestations résultent d'une action dépressive¹⁹ d'abord de la substance réticulée, inhibitrice corticale du diencéphale et ultérieurement des cellules corticales et médullaires.

CONCLUSION

Si à l'occasion, d'aucuns peuvent s'écrier allègrement avec Alfred de Musset: « qu'importe le flacon »

« qu'importe la maîtresse »

« pourvu qu'on ait l'ivresse »

d'autres, emportés dans le tourbillon des bacchanales n'auront même pas le loisir de constater leur « gueule de bois ».

La fête est finie, les réverbères sont éteints. L'aube se lève sur une place jonchée de corps soumis, non seulement aux effets mentionnés de l'éthanol et de ses congénères, mais encore à ceux, non effleurés dans cet article, des additifs.

Résumé

Les auteurs rappellent le métabolisme de l'éthanol et des facteurs qui peuvent interférer. Après une revue non limitative des effets biologiques de l'alcool éthylique en cours de l'alcoolisation aiguë ou chronique, ils traitent des méfaits secondaires sur le système nerveux en faisant le parallèle entre le(s) facteur(s) responsable(s) et l'entité pathologique.

Summary

The metabolism of alcohol and the factors affecting it have been discussed. The biological effects of ethanol during acute and chronic intoxication are reviewed. Neurological complications of alcoholism in relation to its etiology and its pathology have been assessed.

BIBLIOGRAPHIE

1. Forney, R.B. and Hughes, F.W.: Alcohol accumulation in human after prolonged drinking. *Clin. Pharmol. Ther. (St-Louis)*, **4**: 619, 1963.
2. Greenberg, L.A.: The pharmacology of alcohol and its relationship to drinking and driving. *Q.J. Stud. Alcohol. Suppl.*, **4**: 252, 1968.
3. Le Breton, E.: Influence du jeûne sur la vitesse d'oxydation de l'alcool éthylique chez le rat blanc. *C.R. Soc. Biol.*, **122**: 330, 1936.
4. Mendelson, J.H.: Biological concomitants of alcoholism. *New Engl. J. Med.*, **283**: 24, 71, 1970.
5. Hawkins, R.D., Kalant, H. and Khanna, J.M.: Effects of chronic intake of ethanol on rate of ethanol metabolism. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, **44**: 241, 1966.
6. Westerfeld, W.W.: The intermediary metabolism of alcohol. *Amer. J. Clin. Nutr.*, **9**: 426, 1961.
7. Haggard, H.W., Greenberg, L.A. and Cohen, L.H.: The influence of the congeners of distilled spirits upon the physiological action of alcohol. *Q.J. Stud. Alcohol*, **4**: 3, 1943.
8. Swartz, M., Brewster, A., and Sullivan, J.: The effect of ethanol on alimentary lipemia. *Clin. Res.*, **12**: 343, 1964.
9. Friedman, M., Rosenman, R.H., and Byers, S.O.: Effect of moderate ingestion of alcohol upon serum triglyceride response of normo- and hyperlipemic subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **120**: 696, 1965.
10. Freinkel, N. and Arky, R.A.: Effects of alcohol on carbohydrate metabolism in man. *Psychosom. Med.*, **20**: 551, 1966.
11. Post, R.M. and Desforges, F.: Thrombocytopenic effect of ethanol infusion. *Blood*, **31**: 344, 1968.
12. Ryback, R. and Desforges, J.: Alcoholic thrombocytopenia in three impatient drinking alcoholics. *Arch. Intern. Med.*, **125**: 475, 1970.
13. Lieber, C.S., Jones, D.P. and De Carli, L.M.: Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets. *J. Clin. Invest.*, **44**: 1009, 1965.
14. Lieber, C.S. and Spritz, N.: Effects of prolonged ethanol intake in man: role of dietary, adipose, and endogenously synthesized fatty acids in the pathogenesis of the alcoholic fatty liver. *J. Clin. Invest.*, **45**: 1400, 1966.
15. Thomson, A., Baker, H. and Leevy, C.M.: Thiamine absorption in alcoholism. *Amer. J. Clin. Nutr.*, **21**: 537, 1968.
16. Hines, J.D. and Cowan, D.H.: Studies on the pathogenesis of alcohol induced sideroblastic bone-marrow abnormalities. *N. Engl. J. Med.*, **283**: 441, 1970.
17. Lindenbaum, J. and Lieber, C.S.: Alcohol, induced malabsorption of vitamin B 12 in man. *Nature*, **224**: 806, 1969.
18. Sullivan, L.W. and Herbert, V.: Suppression of hematopoiesis by ethanol. *J. Clin. Invest.*, **43**: 2048, 1964.
19. Kalant, H.: The pharmacology of alcohol intoxication. *Quart. J. Stud. Alcohol. suppl 1*: 1-23, 1961.

20. Klingman, W.O., Suter, C., Green, R. and Robinson, I.: Role of alcoholism and magnesium deficiency in convulsions. *Trans. Amer. Neurol. Assoc.*, **80**: 162, 1955.
21. Heaton, F.W., Pyrah, L.N., Beresford, C.C., Bryson, R.W. and Martin, D.F.: Hypomagnesemia in chronic alcoholism. *Lancet*, **2**: 802, 1962.
22. Wolfe, S.M. and Victor, M.: The relationship of hypomagnesemia and alkalosis to alcohol withdrawal symptoms. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **162**: 973, 1969.
23. Victor, M., Adams, R.D. and Collins, G.H.: In the Wernicke-Korsakoff syndrome. Contemporary neurology series. F.A. Davis Co. Philadelphia (1971)
24. Goldsmith, G.A., Sarrett, H.P., Register, V.C. and Gibbens, J.: Studies of niacin requirement in man: Experimental pellagra in subjects on corn diets low in niacin and tryptophan. *J. Clin. Invest.*, **31**: 533, 1952.
25. Conférence du P^r M. Masson de l'hôpital Beaujon (Paris), le 22 septembre 1976 à l'auditorium Rousselot, hôpital Notre-Dame de Montréal.
26. Victor, M. and Adams, R.D.: On the etiology of the alcoholic neurologic diseases: with special references to the role of nutrition. *Amer. J. Clin. Nutr.*, **9**: 379, 1961.
27. Rodger, F.C.: Experimental thiamine deficiency as a cause of degeneration in the visual pathway of the rat. *Brit. J. Ophthalmol.*, **37**: 11, 1953.
28. Lerman, S. and Fedmahn, A.L.: Centrocecal scotomata as the presenting sign in pernicious anemia. *Arch. Ophthalmol.*, **65**: 381, 1961.
29. Swank, R.L. and Prados, M.: Avian thiamine deficiency. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **47**: 97, 1942.
30. Williams, R.D., Mason, H.L., Power, M.H. and Wilder, R.M.: Induced thiamine (vitamine B 1) deficiency in man. *Arch. Intern. Med.*, **71**: 38, 1943.
31. Swank, R.L. and Adams, R.D.: Pyridoxine and pantothenic acid deficiency in swine. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **7**: 274, 1948.
32. Bean, W.B., Hodges, R.E. and Deum, K.E.: Pantothenic acid deficiency induced in human subjects. *J. Clin. Invest.*, **34**: 1073, 1955.

hématologie

DÉFICIT CONGÉNITAL EN ANTITHROMBINE III: ÉTUDE D'UNE FAMILLE QUÉBÉCOISE

Claude THUOT, M.D.¹, D. MARION, R.T.² et H. BOUCHER, R.T.².

INTRODUCTION

Plusieurs familles déficientes en antithrombine III (AT III) avec une tendance thromboembolique ont été étudiées depuis la description de la première famille par Egeberg en 1965⁴. Toutes présentent un tableau clinique semblable (Abildgaard 1971²; Von Kaulla 1972¹⁰; Marciniak 1974⁷; Filip 1976⁵). À la suite du décès par embolies pulmonaires d'un jeune malade jusqu'alors asymptomatique, une étude familiale a été entreprise tant sur le plan clinique que biologique. Cette famille, québécoise et d'origine française, a pu être étudiée sur quatre générations. Il y a une nette augmentation des accidents thromboemboliques qui est reliée d'une façon significative à un taux d'AT III diminué. Ces accidents ne sont jamais survenus avant la deuxième décennie sauf chez le propositus qui est le plus jeune porteur à avoir présenté une complication.

LABORATOIRE ET RÉSULTATS

Le plasma a été obtenu après recueil du sang sur du citrate de sodium 3.8 pour cent, 1 volume pour 9, et le sérum après une incubation de deux heures à 37°. Le plasma et le sérum furent congelés à moins 20° en tube de plastique. Les sujets II 6 et II 9

(voir Tableaux I et II) ont eu une étude de l'hémostase selon les méthodes usuelles: plaquettes, temps de prothrombine, temps de céphaline-célite, temps de thrombine, plasminogène, dosage des produits de dégradation du fibrinogène par la méthode des staphylocoques, recherche de complexes solubles par la méthode à l'éthanol, dosage des facteurs V et VIII. Tous ces dosages furent normaux. Les deux antithrombines mineures soit l'alpha-2-macroglobuline et l'alpha-1-antitrypsine ont été dosées par immunodiffusion (Co Behring, Montréal). Les six membres de la famille A qui furent étudiés soit les sujets II 3 et 9, III 14-16-40 et 41, avaient des taux normaux entre 170 et 320mg pour cent pour l'alpha-2-macroglobuline et entre 200 et 400mg pour cent pour l'alpha-1-antitrypsine.

Un dosage immunologique de l'AT III a été fait sur le sérum par immunodiffusion (Co Behring, Montréal). Cette méthode est plus facile que le dosage de l'activité de la protéine. Les résultats sont reproductibles avec un facteur d'erreur ne dépassant pas un mg pour cent. La méthode par immunodiffusion a été employée systématiquement dans l'étude de cette famille et elle est suggérée pour le dépistage des porteurs malgré ses limites qui sont de ne pas distinguer une molécule active d'une molécule inactive. L'activité de l'AT III a été déterminée sur le sérum en notant la prolongation du temps de thrombine après incubation de thrombine purifié (Parke Davis) avec le sérum du malade³.

L'arbre généalogique de la famille A est illustré (Tableau I) et les taux d'AT III sont indiqués (Tableau II). Quatre générations consécutives ont été

¹ Professeur adjoint, Université de Montréal. Service d'hématologie, département des laboratoires, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 2J3.

² Laboratoire d'hématologie, section hémostase, hôpital Saint-Luc.

Toute correspondance doit être adressée au docteur Claude Thuot, Laboratoire hôpital Saint-Luc, 1058 rue Saint-Denis, Montréal H2X 2J3.

TABLEAU I

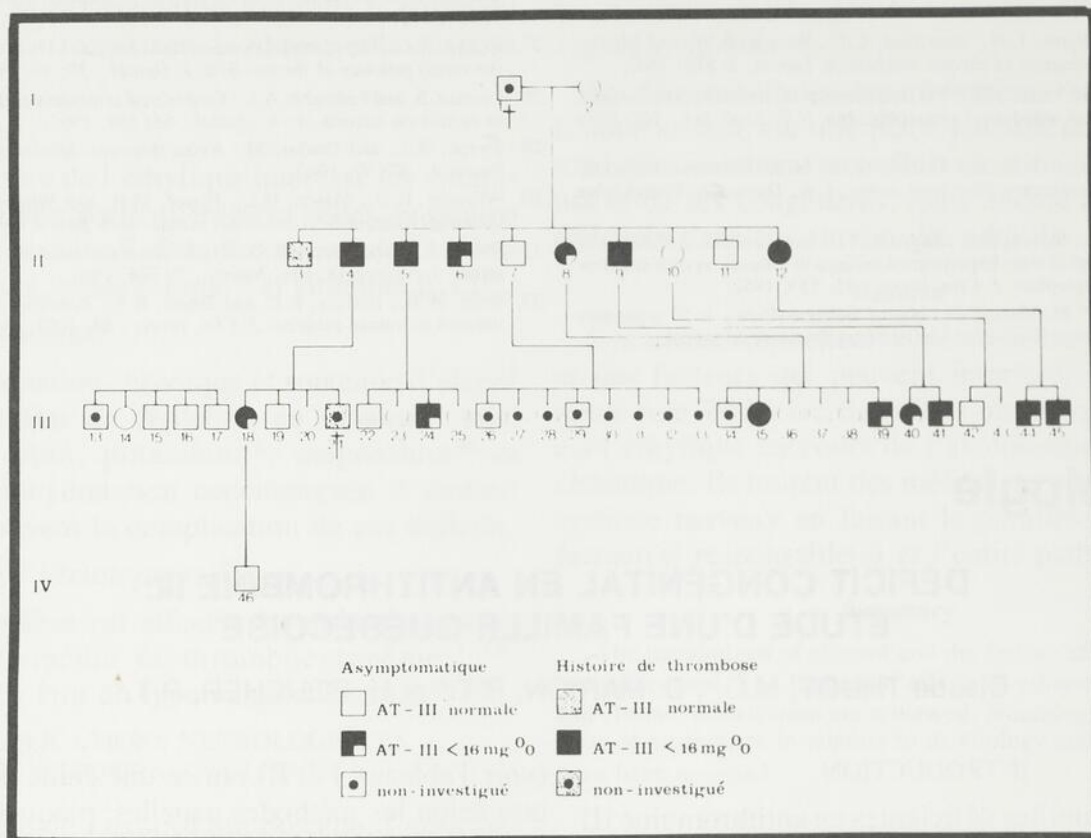


TABLEAU II
Taux de l'antithrombine III
(normale: 17-30 mg%)

sujet	âge	sexe	taux	sujet	âge	sexe	taux
I-2	83	F	32	III-20	27	F	34
II-3	58	M	30	III-22	23	M	22
II-4	57	M	10	III-23	20	F	27
II-5	54	M	14	III-24	18	M	12
II-6	52	M	12	III-25	13	F	26
II-7	50	M	normal	III-35	21	F	8
II-8	48	F	14	III-36	16	F	30
II-9	46	M	10	III-37	15	F	30
II-10	44	F	normal	III-38	13	F	34
II-11	39	M	normal	III-39	10	M	15
II-12	36	F	diminué	III-40	17	F	8
III-14	26	F	25	III-41	12	M	11
III-15	22	M	40	III-42	17	M	normal
III-16	18	M	26	III-43	12	F	normal
III-17	19	M	26	III-44	11	M	diminué
III-18	32	F	11	III-45	8	M	diminué
III-19	29	M	40	IV-46	3	M	16

étudiées. Le déficit affecte au moins deux générations: six membres de la deuxième génération et huit de la troisième sur les 34 personnes étudiées. Le seul membre de la quatrième génération a trois ans et sera

probablement normal avec un taux actuel à la limite inférieure de la normale. Les deux membres de la première génération ont été difficiles à étudier. Le sujet I 2 a un taux d'AT III normal et n'a jamais fait

de thrombose. Le sujet I 1 est décédé d'une néoplasie et n'aurait pas fait de thrombose symptomatique. Son taux d'AT III est inconnu et il n'a pas de collatéraux étudiés. Si le sujet I 2 est éliminé par son taux normal d'AT III, le sujet I 1 est l'ancêtre probable du déficit.

PROPOSITUS

Le propositus (sujet III 21) est né en 1956. Il consulte à 17 ans pour un syndrome grippal avec une douleur vague au genou droit et au talon droit. Il n'y a pas d'évidence de phlébite. La radiographie pulmonaire est normale. Les symptômes persistent sept jours jusqu'à un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë qui amène un décès rapide à la maison. A l'autopsie, de multiples embolies pulmonaires sont notées. Aucun examen des vaisseaux des membres n'est fait.

TABLEAU III
Déficit en AT III et complications

no	âge	sexe	taux(mg%)	complications
II-4	58	M	10	thrombophlébites embolies pulmonaires
II-5	55	M	14	embolies pulmonaires
II-6	53	M	12	syndrome de Leriche
II-9	47	M	10	thrombophlébite embolie pulmonaire
II-12	37	F	diminué	thrombophlébites embolie pulmonaire
III-21	décès	M		embolie pulmonaire
III-35	22	F	8	thrombophlébite

Famille A.

Sujet II 4: Ce porteur de 58 ans présente depuis l'âge de 50 ans des thrombophlébites des membres inférieurs à répétition compliquées par plusieurs embolies pulmonaires. Il a eu une plicature de la veine cave inférieure et prend des antivitamines K (AVK) depuis deux ans. Il va bien depuis ce temps même si son taux d'AT III reste diminué.

Sujet II 5: Ce porteur a une maladie mitrale et est âgé de 55 ans. Il a fait de nombreuses embolies pulmonaires sans évidence de phlébite. Il prend des AVK depuis 10 ans et va bien depuis.

Sujet II 6: Infarctus du myocarde suivi d'un syndrome de Leriche. Ce malade reçoit alors des AVK qui sont cessés il y a deux ans. Il va bien malgré l'arrêt des AVK.

Sujet II 9: À 46 ans, c'est une première phlébite profonde des membres inférieurs, le tout compliqué d'une embolie pulmonaire. Aucune cause prédisposante n'est décelée. Il prend des AVK depuis neuf mois et va bien depuis. En gardant un temps de prothrombine à deux ou trois fois le témoin, l'AT III

est passée de 10 à 17 mg pour cent, ce qui est la limite inférieure de la normale.

Sujet II 12: Ce porteur de 37 ans a eu deux grossesses et une cholécystectomie sans problème. Elle a fait ensuite une première phlébite des membres inférieurs à 35 ans et une deuxième à 36 ans, sans causes prédisposantes. Elle prend des AVK depuis un an et va bien.

Sujet II 35: Ce porteur a 22 ans. Elle n'a eu aucune grossesse. Elle a eu une phlébite des membres inférieurs à 21 ans et n'a pas pris d'AVK par la suite. Elle va bien.

DISCUSSION

L'AT III est une alpha-2-globuline d'origine hépatique qui neutralise 80 pour cent de la thrombine, 20 pour cent étant neutralisé par une alpha-2-macroglobuline et une alpha-1-antitrypsine². Sa demi-vie semble se situer autour de six heures¹³. L'AT III inhibe de façon stoïchiométrique non seulement la thrombine mais aussi toutes les sérines protéases de la coagulation: facteur X activé¹² et probablement les facteurs XI, IX et VII activés⁸. Des déficits congénitaux et acquis ont été décrits. Dans les déficits congénitaux, un taux modérément diminué d'AT III entraîne des complications thromboemboliques alors que dans les cirrhoses, des taux parfois très diminués n'entraînent que rarement les mêmes complications. Ceci peut s'expliquer par une production diminuée des facteurs de coagulation. Mais cette explication reste peu satisfaisante car dans l'insuffisance hépatique, les facteurs activés sont éliminés de façon incomplète par le système monocyte-macrophage et devraient donc former plus de complexes AT III — facteurs activés pour maintenir une normocoagulation.

L'AT III a été déterminée par une méthode immunologique. Pour éliminer la possibilité d'une molécule présente mais inactive, trois membres de la famille étudiée (I 2, II 9 et III 40) ont également eu un dosage de leur activité AT III. Les résultats furent similaires par les deux techniques, ce qui indique un défaut de production et non la présence d'une molécule inactive tel que rapporté récemment par Sas⁹. L'étude de la famille A montre un mode de transmission autosomal dominant mais avec une pénétrance variable comme le suggère la filiation II 8 avec III 35 et 39. Tous les porteurs sont hétérozygotes avec un taux d'AT III à 40-50 pour cent de la normale. La tendance thromboembolique s'est manifestée par des phlébites profondes et superficielles aux membres inférieurs et par des embolies pulmonaires. Sauf chez le sujet III 21 où une virose a précédé une embolie pulmonaire, les autres sujets n'ont présenté

aucune prédisposition thrombotique. Chez les sujets jeunes, le taux d'AT III est diminué mais son interprétation est difficile car le taux normal de l'adulte ne semble atteint qu'après la première année¹¹.

L'étude de l'AT III des malades et de leur famille qui présentent des phénomènes thromboemboliques répétées est important. Un déficit de cet anticoagulant physiologique peut expliquer des phlébites répétées. Leur répétition peut être évitée par un traitement approprié. Le dépistage des porteurs asymptomatiques ou des personnes avec un taux situé à la limite inférieure de la normale a également de l'importance. Les anovulants diminuent le taux d'AT III d'environ 20 pour cent⁶; les états d'hypercoagulation comme la période postopératoire diminuent le taux de façon variable. Ces porteurs ou normaux à taux limite sont des candidats aux complications thromboemboliques. Le traitement de ces complications ne pose pas de problème particulier. L'héparine se donne pendant la phase aiguë. L'héparine étant un activateur de l'AT III, le contrôle de l'anticoagulothérapie pourra être difficile si l'AT III est très diminuée. Ce n'est pas le cas de la famille étudiée ni de celles publiées où le taux d'AT III reste modérément diminué. Après une première complication, les AVK à long terme semblent le traitement de choix. Dans la famille étudiée, aucun porteur symptomatique n'a présenté de nouveau phénomène thromboembolique sous AVK. Le traitement préventif des porteurs asymptomatiques par des AVK reste discutable vu les complications possibles de cette thérapie.

CONCLUSION

Une première famille québécoise déficiente en antithrombine III est décrite. Les ancêtres du sujet I-1 qui est probablement à l'origine du déficit venaient de l'est de la France. Vu l'homogénéité québécoise, les porteurs sont sûrement assez nombreux. Le dépistage de ce déficit est important vu la fréquence des complications thromboemboliques, la résistance possible à une héparinothérapie et la prévention efficace que peuvent leur apporter les antivitamines K. Dès le début d'une complication thrombotique même mineure, une héparinothérapie suivie d'antivitamines K à long terme est suggérée.

Résumé

Le décès par embolies pulmonaires multiples d'un jeune malade qui présentait les signes d'une infec-

tion virale a attiré l'attention sur sa famille qui présentait une histoire de thromboses veineuses et d'embolies pulmonaires répétées. L'étude hémostatique révéla un déficit en antithrombine III avec un mode de transmission autosomal et dominant. Les porteurs du déficit, au nombre de 14 sur les 34 personnes étudiées, avaient en général une histoire thromboembolique à l'exception des plus jeunes. Le propositus fut le seul porteur symptomatique avant la deuxième décennie. Dans cette famille, le taux d'antithrombine III est d'environ 40 à 50 pour cent de la normale. Il y a une diminution parallèle et de l'activité et du taux de cette protéine tel que déterminée immunologiquement, suggérant un défaut de production d'une molécule normale. Le traitement préventif de porteurs symptomatiques par des antivitamines K semble efficace.

Summary

A large family with a history of recurrent thrombosis and pulmonary embolism was studied after the death of a young patient by multiple pulmonary embolisms. He was previously in good health. Low titers of antithrombin III ranging from 40 to 50% of normal values were found in 14 members. There was a good correlation between clinical manifestations and the deficiency except for the younger members. The defect was autosomal and dominant. There was a deficiency of both the activity and the molecule of antithrombin III suggesting a defective production of a normal molecule. The treatment of symptomatic members with coumarin anticoagulants completely prevented new thrombotic episodes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abildgaard, U.: Inhibition of the thrombin-fibrinogen reaction by antithrombin III, studied by N-terminal analysis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **20**: 207, 1967.
2. Abildgaard, U.: Antithrombins. *Thromb. Diath. Haemorr. supp.*, **51**: 295, 1972.
3. Astrup, T. et coll.: Measurement and properties of antithrombins. *Acta Physiol. Scand.*, **4**, 283:293, 1942.
4. Egeberg, O.: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorr.*, **13**: 516, 1965.
5. Filip, D. et coll.: Hereditary antithrombin III deficiency and thromboembolic disease. *Am. J. of Hem.*, **2**: 343, 1976.
6. Grieg, H. et coll.: Natural oestrogens and antithrombin III levels. *Lancet*, **1**: 412, 1975.
7. Marciniak, E. et coll.: Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency. *Blood*, **43**: 219, 1974.
8. Rosenberg, R.D.: Actions and interactions of antithrombin and heparin. *NEJM* 292, **3**: 146, 1975.
9. Sas, G. et coll.: Abnormal antithrombin III as a cause of a familial thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorr.*, **32**: 105, 1974.
10. Von Kaulla, E. et coll.: Deficiency of antithrombin III activity associated with hereditary thrombosis tendency. *J. Med.*, **3**: 394, 1972.
11. Weissbach, G. et coll.: The progressive antithrombin activity and its relations to other factors of the coagulation system in newborns. *Scand. J. Haemat.*, **7**: 10, 1970.
12. Yin, E.T.: Identity of plasma-activated factor X inhibitor with antithrombin III and heparin cofactor. *J. Biol. Chem.*, **246**: 3812, 1971.
13. Yin, E.T. et coll.: Rabbit plasma inhibitor of the activated species of blood coagulation factor X. *J. Biol. Chem.*, **246**: 3694, 1971.

INHIBITION DE LA MIGRATION DES LEUCOCYTES HUMAINS PAR L'ANTIGÈNE DE SURFACE DU VIRUS DE L'HÉPATITE B

Ginette HOULE, M.Sc.¹, Yvan GLADU², Denis MARLEAU, M.Sc., C.S.P.Q., F.R.C.P.(C)³
et Gilles RICHER, Ph.D., C.S.P.Q.⁴

INTRODUCTION

L'hépatite infectieuse (ou à virus A) et l'hépatite sérique (ou à virus B) ont été séparées en deux entités étiologiques distinctes depuis 1940 environ, sur la base de leur période d'incubation et de leur épidémiologie respective¹. En l'absence d'isolement des agents pathogènes en culture de tissus et en l'absence de modèle expérimental pour la transmission de ces maladies, les connaissances sur l'hépatite à virus A et à virus B n'ont progressé que très lentement, en utilisant les outils classiques: les études épidémiologiques et la transmission à des volontaires humains. La somme de connaissances ainsi amassée a été néanmoins très importante et on peut en trouver d'excellentes revues de questions^{2,3}. Cependant, les connaissances concernant l'hépatite à virus B ont progressé à pas de géant au cours des années récentes, grâce à la découverte fortuite par Blumberg et coll. à Philadelphie de ce qui fut appelé l'antigène Australie; ce groupe de chercheurs, qui étudiait le polymorphisme des alpha-globulines dans le sérum humain, mit en évidence un anticorps précipitant dans le sérum d'un hémophile polytransfusé, lequel réagissait avec le sérum d'un aborigène australien leucémique: d'où l'origine du terme « antigène Australie » utilisé par les auteurs dans leur première publication pour se référer à ce nouveau système antigénique⁴. Au cours des 3 années suivantes, il a été fermement établi par plusieurs groupes de

chercheurs que cet antigène Australie était associé au virus de l'hépatite B (HBV)^{5,6,7}. La découverte d'un marqueur antigénique spécifique de l'hépatite à virus B a donné un essor considérable aux recherches dans ce domaine.

La structure de l'HBV a été étudiée et au moins 2 systèmes antigéniques distincts sont maintenant identifiés. Le virus complet (HBV) serait représenté morphologiquement par la particule de Dane⁸: cette particule de Dane est formée de la nucléocapside (HBcAg) et d'une lipoprotéine d'enveloppe (HBsAg)⁹. C'est cette lipoprotéine d'enveloppe qui a été découverte par Blumberg et décrite sous le nom d'antigène Australie. Au niveau des hépatocytes, l'HBcAg serait synthétisé dans le noyau, tandis que l'HBsAg serait synthétisé dans le cytoplasme^{10,11,12}. Les anticorps dirigés contre chacun de ces systèmes antigéniques sont actuellement désignés par les expressions anti-HBs et anti-HBc.

Cependant, la physiopathologie de la maladie reste encore inconnue. En effet, des individus infectés par le virus de l'hépatite B peuvent être entièrement asymptomatiques, alors que d'autres peuvent développer une hépatite aiguë ou fulminante, ou bien encore une hépatite de type chronique évoluant vers la cirrhose. L'hypothèse courante est que la maladie est engendrée non par l'effet cytopathogène du virus lui-même, mais par la réaction immunologique de l'hôte contre la cellule infectée par l'HBV¹³. Même si l'hypothèse est bien étayée, il faut avouer que l'on ne connaît ni le (ou les) antigènes contre lesquels la réponse immunitaire de l'hôte est dirigée, ni quelle est la nature de la réponse immunitaire (humorale et/ou cellulaire) contre cet (ou ces) antigènes¹⁴.

C'est dans le but d'évaluer le rôle de l'immunité cellulaire contre l'HBsAg dans la physiopathologie de l'infection par l'HBV que la présente étude a été entreprise. L'immunité cellulaire contre l'HBsAg a été étudiée par une technique d'inhibition de la migration des leucocytes en agarose chez 96 sujets, dont des sujets normaux, des porteurs asymptomatiques d'HBsAg, et des patients avec des pathologies hépatiques diverses reliées ou non à l'HBV.

¹ Service de microbiologie et immunologie et Centre de Recherches cliniques, hôpital Saint-Luc.

² Étudiant en médecine, stagiaire d'été au département de microbiologie et immunologie de l'Université de Montréal et dans le Service de microbiologie et immunologie à l'hôpital Saint-Luc; boursier du ministère des Affaires sociales de la province de Québec.

³ Service d'hépatologie, hôpital Saint-Luc; professeur adjoint de clinique, département de médecine, Université de Montréal.

⁴ Service de microbiologie et immunologie, hôpital Saint-Luc; professeur agrégé de clinique, département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal.

Adresser la correspondance et les demandes de tirés à part à Gilles Richer, Service de microbiologie et immunologie, hôpital Saint-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal H2X 3J4.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

A — *Sujets*: le travail porte sur l'évaluation du statut immunologique vis-à-vis l'HBsAg chez 96 sujets qui sont répartis en dix groupes (Tableau I).

I — 17 sujets sains venant du milieu universitaire et du personnel de cadre d'une entreprise privée ont accepté de participer à ce projet.

II — 5 sujets travaillant dans un laboratoire de recherche en milieu hospitalier, mais sans contact direct avec l'HBsAg.

III — 16 sujets travaillant en milieu hospitalier et exposés à l'HBsAg (contacts directs avec des cas d'hépatite ou personnel de laboratoire manipulant régulièrement des sérums contaminés).

IV — 3 patients avec cirrhose biliaire primitive.

V — 31 porteurs asymptomatiques d'HBsAg.

VI — 6 patients avec hépatite chronique agressive sans HBsAg.

VII — 2 patients avec hépatite chronique agressive avec HBsAg.

VIII — 3 patients avec hépatite aiguë sans HBsAg (présumément hépatite à virus A).

IX — 11 patients avec hépatite aiguë avec HBsAg.

X — 2 patients avec hépatite fulminante avec HBsAg.

Les patients des trois derniers groupes ont été testés plusieurs fois en fonction du temps après le début de la maladie.

B — *Migration des leucocytes en gélose*: la technique de migration des leucocytes en gélose est basée sur la méthode utilisée par Astor¹⁵ et que nous avons décrite en détail dans un travail précédent¹⁶.

Succinctement, une gélose à 1% est préparée la journée même du test et répartie à raison de 5 ml/Pétri. Du sang est prélevé chez chacun des sujets dans une seringue préalablement traitée avec une solution d'héparine pour le test d'immunité cellulaire; de plus du sang est prélevé en même temps dans un tube « vacutainer » sans agent anti-coagulant pour la détection de l'HBsAg et l'anti-HBs ainsi que pour le dosage des transaminases. Dans le sang hépariné, on laisse sédimenter les globules rouges, puis le surnageant est centrifugé; le culot contenant les leucocytes est lavé dans une solution de Hank's. Pour chaque test, on procède à l'évaluation de la viabilité des cellules par la méthode d'exclusion au bleu de Trypan. Si la viabilité est inférieure à 80%, le test est interrompu. Après le troisième lavage, les leucocytes sont mis en suspension dans du milieu 199 à une concentration finale d'environ 200×10^6 cellu-

les/ml. Cette suspension est divisée en quatre parties égales auxquelles on ajoute un volume identique soit d'une préparation d'antigène de sous-type *ad*, *ay* ou d'un mélange des deux, soit de milieu 199 pour le témoin négatif. (L'HBsAg purifié de sous-type *ad* ou *ay* est obtenu de Electro-Nucleonics, Bethesda, et est dilué au dixième dans du milieu 199; cet antigène contient 1.0×10^{14} particules par ml, en suspension dans un tampon éthylène diamine avec 1.0 mM de $MgCl_2$; il titre à 1/8 en immunodiffusion et contient 60 $\mu g/ml$ de protéines par la méthode de Lowrey, mais sans protéines humaines détectables). Les suspensions leucocytaires sont incubées à 37° C durant 30 minutes. À la fin de la période d'incubation, les puits sont remplis de sorte que tous les Pétri contiennent deux puits avec des leucocytes en contact avec 3 différentes préparations antigéniques et deux puits de la dilution des cellules dans du milieu 199. Trois Pétri sont ainsi remplis pour chacun des patients, de sorte que chaque préparation leucocytaire est testée six fois. Les Pétri sont ensuite déposés dans des chambres humides et incubés à 37°C dans une étuve réglée à 4% de CO_2 et 96% d'air ambiant durant 18 heures. Les zones de migration sont mesurées avec un projecteur ayant un facteur de grossissement de sept. L'indice de migration est défini comme étant le rapport de la surface de migration des leucocytes incubés avec l'antigène sur la surface de migration du contrôle. Une absence d'inhibition correspond donc à un indice de migration de 1.0; des valeurs comprises entre 0.8 et 1.2 sont considérées comme « normales »^{15, 17, 18} et dans ces conditions une inhibition de la migration se traduit par un indice inférieur à 0.8.

C — *Détection de l'HBsAg, de l'anti-HBs et dosages des transaminases*: Une technique radioimmunologique en phase solide (Abbott Laboratories, Austria 125) fut employée pour la recherche de l'HBsAg. Une technique d'hémagglutination passive fut utilisée pour la détection et le dosage de l'anticorps dans le sérum de tous les sujets (Electro-Nucleonics)¹⁹. Les transaminases sériques ont été mesurées par méthodes spectrophotométriques^{20, 21} en utilisant du matériel commercial (Fisher Scientific).

RÉSULTATS

Dans le Tableau I sont présentés les différents groupes de sujets étudiés, le nombre de sujets dans chaque groupe, leur statut quant à l'HBsAg et à l'anti-HBs, le nombre de sujets ayant un test positif à l'inhibition de la migration avec la déviation standard pour les différents groupes de sujets. La Fig. 1 représente les données incluses dans ce Tableau concernant l'indice de migration des leucocytes pour chacun des individus des différents groupes ainsi que la déviation standard.

TABLEAU I
INHIBITION DE LA MIGRATION PAR L'HBsAg

Groupes	HBsAg	Anti-HBsAg	Nombre de positifs pour l'inhibition de la migration	Indice moyen de migration (\pm déviation standard)
I — Sujets sains du milieu universitaire et de l'entreprise privée	0/17 *	0/17 *	6/17 *	0.85 \pm 0.08
II — Sujets sains d'un laboratoire sans contact direct avec l'HBsAg	0/5	0/5	0/5	0.98 \pm 0.10
III — Sujets sains du milieu hospitalier exposés à l'HBsAg	0/16	0/16	6/16	0.85 \pm 0.17
IV — Patients avec cirrhose biliaire primitive	0/3	0/3	1/3	0.84 \pm 0.07
V — Porteurs asymptomatiques d'HBsAg	31/31	0/31	6/31	0.82 \pm 0.12
VI — Patients avec hépatite chronique agressive sans HBsAg	0/6	1/6	3/6	0.80 \pm 0.14
VII — Patients avec hépatite chronique agressive avec HBsAg	2/2	0/2	2/2	0.47 \pm 0.14
VIII — Patients avec hépatite aiguë à virus A	0/3	2/3	0/3	0.92 \pm 0.05
IX — Patients avec hépatite aiguë à virus B	11/11	6/11	10/11	0.61 \pm 0.11
X — Patients avec hépatite fulminante à virus B	2/2	0/2	0/2	0.85 \pm 0.04

* Nombre de sujets positifs/nombre de sujets testés.

Les trois premiers groupes représentent des sujets sains sans histoire d'hépatite antérieure et sans évidence biologique de la présence d'HBsAg ou d'anti-HBs. En prenant les valeurs théoriques de 0.8 à 1.2 comme valeurs « normales » de l'indice de migration, 6 des 17 sujets du groupe I travaillant en dehors du milieu hospitalier ont présenté une légère inhibition de la migration, les valeurs les plus basses observées étant 0.74. Dans le groupe II formé de 5 sujets travaillant en milieu hospitalier mais sans contact direct avec l'HBsAg, tous les indices observés étaient à l'intérieur des valeurs « normales ». Dans le groupe III composé de 16 sujets exposés de par leur travail à l'HBsAg, 6 ont des indices de migration inférieurs à 0.8, dont 3 ont des indices inférieurs à 0.7.

Deux des trois patients du groupe IV avec une cirrhose biliaire primitive, maladie non reliée au virus de l'hépatite B, ont des indices de migration à l'intérieur de la « normale » et l'autre un indice subnormal.

Des 31 porteurs asymptomatiques d'HBsAg (groupe V), la très grande majorité, soit 25, montrent des indices « normaux » de migration, mais 6 ont des valeurs sous la « normale », dont 4 un indice inférieur à 0.7.

Des 6 patients avec hépatite chronique agressive négatifs pour l'HBsAg (groupe VI), la moitié ont des indices de migration inférieurs à 0.7 alors que les

deux patients avec hépatite chronique agressive HBsAg positifs (groupe VII) montrent une forte inhibition de la migration avec des indices de migration de 0.33 et 0.57 respectivement.

Les trois derniers groupes représentent les cas d'hépatite aiguë à virus A (groupe VII) ou à virus B (groupes IX et X). Chacun des sujets dans ces trois groupes a été suivi mensuellement en fonction du temps après le début de l'hépatite. Les valeurs indiquées dans la Fig. 1 pour les sujets de ces trois groupes représentent la valeur la plus basse observée chez chacun des sujets au cours de l'évolution de la maladie. Dans le groupe des hépatites A (groupe VIII), aucun des sujets n'a présenté à aucun moment de son évolution un indice de migration inférieur à la « normale ». Par ailleurs, 10 des 11 sujets du groupe IX avec hépatite à virus B ont montré un indice de migration inférieur à 0.8 à un moment donné de leur évolution. Chez 6 des 11 sujets du groupe IX, l'indice de migration était d'emblée inférieur à 0.8 lors du premier test au début de l'hospitalisation, mais chez 4 autres il ne s'est positivé que lors du deuxième test effectué 3 à 4 semaines plus tard. Chez tous ces sujets, cette inhibition s'est avérée être un phénomène transitoire persistant de 1 à 6 mois au maximum, avec une moyenne de 2 à 3 mois.

Les deux cas d'hépatite fulminante à virus B, tous deux décédés précocement dans l'évolution de leur maladie et qui de ce fait n'ont pu être suivis prospec-

tivement, ont été dissociés du groupes des hépatites aiguës à virus B. Aucun de ces deux derniers patients n'a montré d'inhibition de la migration.

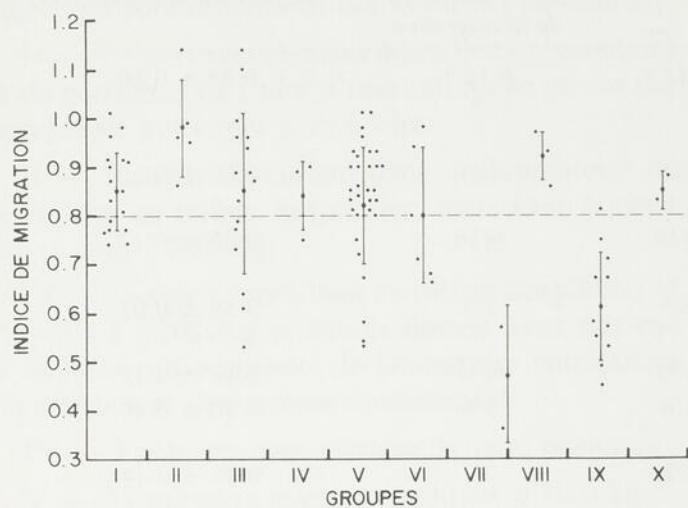


Fig. 1 — Indice de migration des leucocytes : valeurs individuelles observées pour chacun des individus de chaque groupe et déviation standard. Pour la description des groupes, voir le tableau joint.

DISCUSSION

La mesure de l'immunité cellulaire chez l'homme est loin d'avoir atteint son point de perfection. L'outil classique reste encore l'épreuve cutanée par injection intra-dermique de l'antigène, avec tous les aléas que représente cette technique pour le moins grossière et dont la quantification et la reproductibilité laissent considérablement à désirer²². De plus, comme c'est le cas pour la présente étude, l'antigène utilisé peut être une substance potentiellement dangereuse pour l'hôte ce qui exclut l'utilisation de cette technique simple.

Les années récentes ont vu naître des techniques de mesure *in vitro* de l'immunité cellulaire, particulièrement la transformation blastique et l'inhibition de la migration des leucocytes²³. Mais ces techniques sont encore trop récentes pour en apprécier pleinement la signification, surtout en l'absence de toute standardisation¹⁶.

Bien que conscients de l'imperfection de l'outil, nous avons appliqué la méthode d'inhibition de la migration des leucocytes à l'étude de l'immunité cellulaire contre l'HBsAg chez divers groupes de sujets. Dans les trois groupes de sujets sains, 12/38 ont présenté une inhibition de la migration par l'HBsAg si l'on accepte la valeur théorique de 0.8 comme limite inférieure de la « normale ». Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres^{25, 26, 27}, ce qui porte à se poser des questions tant sur la limite inférieure de la normale que sur la signification des résultats. Quelques-uns de ces su-

jets sains ont été testés plus d'une fois pour contrôler la reproductibilité de la technique, mais seule la première valeur obtenue a été retenue pour la compilation des résultats : des sujets sains dont l'indice de migration était inférieur à 0.8 lors d'un premier test se retrouvaient avec un indice supérieur à 0.8 lors d'un test subséquent et vice-versa. Cependant, aucun des sujets de ces deux premiers groupes n'a montré de valeur inférieure à 0.7, ce qui pourrait indiquer que cette valeur est plus acceptable comme valeur inférieure de la « normale » que la valeur théorique de 0.8, du moins avec la technique telle qu'utilisée par nous pour ce système antigénique. Dans le troisième groupe de sujets sains, exposés de par leur travail à l'HBsAg, trois auraient une inhibition réelle de la migration avec un indice inférieur à 0.7. Dans le groupe des patients ayant une cirrhose biliaire primitive aucun n'a présenté d'indice inférieur à 0.7, ce qui confirme un travail antérieur²⁷. Parmi les porteurs asymptomatiques, 6 ont des valeurs inférieures à 0.8 dont 4 inférieures à 0.7; d'autres ont aussi déjà rapporté une inhibition de la migration chez quelques porteurs^{28, 29}, mais nous n'avons pu mettre en évidence d'anomalie particulière chez ces porteurs.

Dans les cas d'hépatite chronique agressive sans HBsAg, trois patients ont des valeurs voisines de 0.7 ; d'autres ont aussi rapporté des inhibitions de la migration chez ces malades^{27, 30}. Il est à noter qu'il est loin d'être exclu que le virus de l'hépatite B puisse être l'agent initiateur de la maladie chez certains de ces malades³¹, ce qui pourrait d'ailleurs expliquer la présence d'anti-HBs chez l'un d'entre eux dans notre série.

Deux malades seulement avec une hépatite chronique agressive et HBsAg ont pu être observés et tous deux ont montré une nette inhibition de la migration en présence de l'HBsAg; ceci cadre avec les résultats publiés par certains^{27, 30}, mais diverge totalement des résultats publiés par d'autres^{32, 33}.

Aucun des sujets avec hépatite A n'a présenté d'inhibition, ce qui confirme les résultats déjà publiés^{27, 34, 35}. Dans les cas d'hépatite B, la presque totalité des sujets a présenté une inhibition de la migration en cours d'évolution de la maladie. L'étude séquentielle des malades permet de comprendre les données statiques parfois contradictoires existant dans la littérature mais faites à des temps différents après le début de la maladie^{25, 26, 27, 28, 30, 32, 33, 34, 35}. Par ailleurs, nos résultats concordent avec une étude séquentielle faite par Ibrahim et coll.³⁶ qui ont aussi observé que cette inhibition de la migration était un phénomène transitoire. Le fait cependant qu'en phase aiguë de la

maladie tous les sujets, particulièrement ceux avec une hépatite fulminante, ne présentent pas une inhibition de la migration porte à croire que l'immunité cellulaire contre l'HBsAg n'est pas le mécanisme initiateur de la physiopathologie de l'hépatite à virus B.

En conclusion, l'immunité cellulaire contre l'HBsAg ne semble pas responsable de la physiopathologie des manifestations de la phase aiguë de l'hépatite à virus B, mais elle pourrait contribuer aux manifestations de l'hépatite chronique agressive.

Résumé

L'immunité cellulaire contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B a été étudiée *in vitro* par une technique d'inhibition de la migration des leucocytes humains en agarose chez 96 sujets. Une nette inhibition (indice de migration inférieur à 0.7) a été observée chez 3 des 16 sujets normaux travaillant en milieu hospitalier et exposés au virus de l'hépatite B, chez 4 des 31 porteurs asymptomatiques du virus et chez deux patients atteints d'hépatite chronique agressive reliée au virus de l'hépatite B. Aucune inhibition n'a été observée chez 3 patients avec hépatite aiguë à virus A, ni chez 2 patients avec hépatite fulminante à virus B. Cependant une inhibition a été observée chez 10 des 11 sujets avec hépatite aiguë à virus B, mais cette inhibition était transitoire dans l'évolution de la maladie et n'était pas présente chez 5 sujets testés précocement au début de la maladie. Il est conclu que l'immunité cellulaire contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ne semble pas responsable de la physiopathologie des manifestations de la phase aiguë de l'hépatite B, mais pourrait contribuer aux manifestations de l'hépatite chronique agressive.

Summary

Cellular immunity against the surface antigen of hepatitis B virus was studied in 96 subjects by an *in vitro* technique of migration inhibition of human leucocytes in agarose. A clear inhibition (migration index below 0.7) was observed among 3 of the 16 normal subjects working in hospital and exposed to hepatitis B virus, among 4 of the 31 asymptomatic carriers of the virus and in the two patients with hepatitis B virus related chronic aggressive hepatitis. No inhibition was observed among 3 patients with acute type A hepatitis, nor in two patients with fulminant type B hepatitis. However an inhibition was observed among 10 of the 11 patients with acute type B hepatitis, but this inhibition was transitory in the evolution of the disease and was not present in 5 patients when first tested at the beginning of the disease. It is concluded that cellular immunity against surface antigen of hepatitis B virus does not appear to be responsible for the physiopathological manifestations of the acute phase of type B hepatitis, but might contribute to the manifestations of chronic aggressive hepatitis.

REMERCIEMENTS

Ce projet a été réalisé grâce à l'appui du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, dans le cadre du Projet N° 605-1032-28 du Programme national de recherche et développement en matière de santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. MacCallum, F.O. : Early studies of viral hepatitis. *Brit. Med. Bull.*, **28** : 105-108, 1972.
2. Krugman, S. et Giles, J.P. : Viral hepatitis. New light on an old disease. *J.A.M.A.*, **212** : 1019-1029, 1970.
3. Zuckerman, A.J. : Hepatitis-associated antigen and viruses. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1972, 221p.
4. Blumberg, B.S., Alter, H.J. et Visnich, S. : A "new" antigen in leukemia sera. *J.A.M.A.*, **191** : 541-546, 1965.
5. Blumberg, B.S., Gerstley, B.J.S., Hungerford, D.A., London, W.T. et Sutnick, A.I. : A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann. Int. Med.*, **66** : 924-931, 1967.
6. Okochi, K. et Murakami, S. : Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang.*, **15** : 374-385, 1968.
7. Prince, A.M. : An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **60** : 814-821, 1968.
8. Dane, D.S., Cameron, C.H. et Briggs, M. : Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis. *Lancet*, **i** : 695-698, 1970.
9. Almeida, J.D., Rubenstein, D. et Scott, E.J. : New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. *Lancet*, **ii** : 1225-1227, 1971.
10. Huang, S.N. et Groh, V. : Immunoagglutination electron microscopic study on virus-like particles and Australia antigen in liver tissue. *Lab. Investigation*, **29** : 353-366, 1973.
11. Huang, S.N. et Groh, V. : A study on antibodies produced with liver tissue containing Australia antigen and virus-like particles. *Lab. Investigation*, **29** : 743-750, 1973.
12. Huang, S.N., Groh, V., Beaudoin, J.G., Dauphinee, W.D., Guttmann, R.D., Morehouse, D.D., Aronoff, A. et Gault, H. : A study of the relationship of virus-like particles and Australia antigen in liver. *Hum. Pathol.*, **5** : 209-229, 1974.
13. Dudley, F.J., Fox R.A. et Sherlock, S. : Cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen liver disease. *Lancet*, **i** : 723-726, 1972.
14. Richer, G. : Le virus de l'hépatite B : aspects épidémiologiques et bases immunologiques de la physiopathologie. *Union Méd. Can.*, **103** : 2116-2123, 1974.
15. Astor, S.H., Spittler, L.E., Frick, O.L. et Fudenberg, H.H. : Human leukocyte migration inhibition in agarose using four antigens : correlation with skin reactivity. *J. Immunol.*, **110** : 1174-1179, 1973.
16. Houle, G., Lecompte, B., Turgeon, F. et Richer, G. : Inhibition par la tuberculine de la migration des leucocytes humains en agarose : corrélation avec la réactivité cutanée. *Union Méd. Can.*, **105** : 1815-1819, 1976.
17. Clausen, J.E. : Migration inhibitory effect of cell-free supernatants from tuberculin-stimulated cultures of human mononuclear leukocytes demonstrated by two-step MIF agarose assay. *J. Immunol.* **110**: 546-551, 1973.
18. Passaleva, A., Forti, A. et Ricci, M. : Inhibition of leucocyte migration in man by the agarose plate technique using protein purified derivatives (PPD) from three different sources. *Acta Allergol.*, **29** : 209-221, 1974.
19. Vyas, G.N. et Shulman, N.R. : Hemagglutination assay for antigen and antibody associated with viral hepatitis. *Science*, **170** : 332-333, 1970.
20. Amador, E. et Wacker, W.E.C. : Serum glutamic-oxalacetic transaminase activity : a new modification and analytical assessment of current assay technics. *Clin. Chem.*, **8** : 343-350, 1962.
21. Henry, R.J., Chiamori, N., Golub, O.J. et Berkman, S. : Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase and lactic dehydrogenase. *Amer. J. Clin. Path.*, **34** : 381-398, 1960.
22. Sokal, J.E. : Measurement of delayed skin-test responses. *New Engl. J. Med.*, **293** : 501-502, 1975.
23. Bloom, B.R., et Glade, P.R. : *In vitro* methods in cell mediated immunity. Academic Press, New York, 1971, 578p.
24. Morley, J. : Cell migration inhibition : an appraisal. *Acta Allergol.* **29** : 185-208, 1974.
25. De Moura, M.C., Vernace, S.J. et Paronetto, F. : Immune reactivity to hepatitis B antigen (HBsAg) in liver diseases and in medical personnel exposed to HBsAg. *Gastroenterology*, **65** : 515-537, 1973.
26. Reed, W.D., Mitchell, C.G., Eddleston, A.L.W.F., Lee, W.M., Williams, R. et Zuckerman, A.J. : Exposure and immunity to hepatitis-B virus in a liver unit. *Lancet*, **i** : 581-583, 1974.
27. Howlett, S.A. et McGuigan, J.E. : Inhibition of macrophage migration in response to hepatitis B antigen. *Gastroenterology*, **69** : 960-964, 1975.

28. Gerber, M.J., Phuangsab, A., Vittal, S.B.V., Dourdourekas, D., Steigmann, F. et Clowdus, B.F. : Cell-mediated immune response to hepatitis B antigen in patients with liver disease. *Am. J. Dig. Dis.*, **19** : 637-643, 1974.
29. Lee, W.M., Reed, W.D., Mitchell, C.G., Woolf, I.L., Dymock, I.W., Eddleston, A.L.W.F. et Williams, R. : Cell-mediated immunity to hepatitis B surface antigen in blood donors with persistent antigenaemia. *Gut*, **16** : 416-420, 1975.
30. Lee, W.M., Reed, W.D., Mitchell, C.G., Galbraith, R.M., Eddleston, W.F., Zuckerman, A.J. et Williams, R. : Cellular and humoral immunity to hepatitis-B surface antigen in active chronic hepatitis. *Brit. Med. J.*, **1** : 705-708, 1975.
31. Bottazzo, G.F. et Doniach, D. : Chronic active hepatitis viewed as a syndrome. *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, **22** : 430-436, 1975.
32. Ito, K., Nakagawa, J., Okimoto, Y. et Nakano, H. : Chronic hepatitis; migration inhibition of leukocytes in the presence of Australia antigen. *New Engl. J. Med.*, **286** : 1005, 1972.
33. De Moura, M.C., Vernace, S.J. et Paronetto, F. : Cell-mediated immune reactivity to hepatitis B surface antigen in liver diseases. *Gastroenterology*, **69** : 310-317, 1975.
34. Irwin, G.R., Hierholzer, W.J., Cimis, R. et McCollum, R.W. : Delayed hypersensitivity in hepatitis B : clinical correlates of *in vitro* production of migration inhibition factor. *J. Infect. Dis.*, **130** : 580-587, 1974.
35. Warnatz, H. : Immune reactions to hepatitis B antigen in acute and chronic hepatitis. *Acta Hepato-Gastroenter.*, **21** : 237-244, 1974.
36. Ibrahim, A.B., Vyas, G.N. et Perkins, H.A. : Immune response to hepatitis B surface antigen. *Infect. Immun.*, **11** : 137-141, 1975.

EFFETS *IN VITRO* DE L'ASSOCIATION DE LA CARBÉNICILLINE AVEC LA GENTAMICINE OU LA TOBRAMYCINE À L'ÉGARD DU *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Pierre-L. TURGEON¹ et Louis CROTEAU²

INTRODUCTION

Le but ultime de l'antibiothérapie est d'éliminer les organismes pathogènes des régions tissulaires infectées avec le minimum d'effets secondaires pour la patient. Présentement, nous assistons à une augmentation sensible, en milieu hospitalier, de la fréquence des infections causées par des bacilles Gram-négatifs. Parmi les infections causées par ces bacilles, le *Pseudomonas aeruginosa*, comme agent étiologique, présente des problèmes d'antibiothérapie bien particuliers.

Les infections dues à ce micro-organisme sont d'autant plus difficiles à traiter que les souches sont fréquemment résistantes aux antibiotiques les plus couramment utilisés (pénicilline G, ampicilline, céphalothine) et requièrent, de ce fait, des antimicrobiens plus toxiques, à savoir la gentamicine, la tobramycine, la colimycine et la polymyxine.

La carbénicilline et la gentamicine sont deux antimicrobiens bactéricides, et plusieurs auteurs ont démontré, *in vitro*, qu'en les combinant, les résultats étaient souvent supérieurs à la simple addition des effets de chacun, d'où la notion de synergisme¹⁻⁷.

Le but de cette étude est d'apprécier *in vitro* l'efficacité du pouvoir inhibiteur des associations

carbénicilline-gentamicine et carbénicilline-tobramycine à l'égard des souches de *Pseudomonas aeruginosa* fraîchement isolées de patients infectés.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Bactéries

Les souches incluses dans cette étude ont été isolées de 80 patients différents hospitalisés à l'hôpital Saint-Luc à Montréal. Toutes les souches ont été identifiées comme *Pseudomonas aeruginosa* sur la foi des critères suivants: bâtonnet Gram-négatif, épreuve de mobilité positive, réaction positive à l'oxydase, oxydation du glucose en milieu Hugh et Leifson, fluorescence positive à la lumière de Wood et croissance à 42°C.

Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour chacun des trois antimicrobiens

La méthode de dilution en milieu gélinifié que nous avons utilisée était celle que recommandait l'étude internationale collective décrite par Ericsson et Sheris⁸. Trois colonies étaient inoculées dans un milieu Mueller-Hinton liquide et incubées à 37°C. Après un temps approprié d'incubation, la suspension bactérienne était ajustée pour contenir approximativement 10⁷ bactéries viables/ml. Les boîtes de Pétri ensemençées contenaient un mélange de milieux gélinifiés et d'antibiotiques de telle sorte que chaque boîte contenait une concentration différente d'agents antimicrobiens. Les cultures étaient ensemençées à la surface du milieu solide Mueller-Hinton avec un appareil de Steers⁹. Approximativement 10⁴ bactéries étaient inoculées à la surface de chaque boîte. Les boîtes étaient incubées à 37°C pour 18 à 24

¹ Pierre-L. Turgeon, M.Sc., F.R.C.P. (C), service de microbiologie médicale, hôpital Saint-Luc; professeur adjoint de clinique, département de microbiologie et d'immunologie, Université de Montréal.

² Louis Croteau, stagiaire d'été, service de microbiologie médicale, hôpital Saint-Luc.

Toute demande de tirés à part doit être adressée au docteur Pierre-L. Turgeon, service de microbiologie, hôpital Saint-Luc, 1058 rue Saint-Denis, Montréal H2X 3J4.

heures. La concentration minimale inhibitrice se définissait comme la concentration antimicrobienne minimale qui inhibait la croissance de la souche bactérienne.

Étude de l'association carbénicilline-gentamicine et carbénicilline-tobramycine

Cent pour cent des souches était inhibé par 64 $\mu\text{g/ml}$ de carbénicilline, 1 $\mu\text{g/ml}$ de gentamicine et 0.5 $\mu\text{g/ml}$ de tobramycine. Nous avons donc procédé à l'évaluation quantitative du pouvoir inhibiteur des associations carbénicilline-gentamicine et carbénicilline-tobramycine. Les concentrations suivantes furent utilisées: 64, 32, 16, 8, 4 $\mu\text{g/ml}$ de carbénicilline; 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625 $\mu\text{g/ml}$ de gentamicine; 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625, 0.03125 $\mu\text{g/ml}$ de tobramycine. Des géloses contenant toutes les associations possibles des concentrations précédentes pour chaque paire d'antibiotiques furent fabriquées; cette technique est connue sous le nom de technique du damier. Nous avons également coulé des géloses ne contenant aucun antibiotique pour des fins de contrôle interne.

Définition des termes

L'effet de l'association des deux antibiotiques était synergistique lorsque la CMI de chaque antibiotique, diminuée du quart, était tout aussi efficace que la CMI des deux antibiotiques utilisés seuls. L'effet produit était modérément synergistique lorsque la CMI de l'antibiotique était diminuée du quart alors que la CMI de l'autre était réduite de moitié. Lorsque les CMI des deux antibiotiques en présence étaient réduites de moitié, l'effet était considéré comme indifférent. Pour plus de clarté, nous utiliserons les termes synergisme complet, synergisme modéré et indifférence.

La Fig. 1 illustre le synergisme de façon graphique. Les concentrations de carbénicilline apparaissent en abscisse et les concentrations de gentamicine et de tobramycine en ordonnée. Les différentes courbes, appelées isoboles, ont été utilisées par plusieurs auteurs^{1, 7, 10, 11}. En joignant à l'aide d'une droite la CMI des deux antibiotiques, nous obtenons l'isobole théorique de l'effet indifférent (pour la plupart des auteurs, cette courbe représente un effet additif).

Les courbes d'allure concave et situées en dessous de la droite illustrent un effet synergistique; les courbes d'allure convexe et situées au-dessus de la droite illustrent un effet antagoniste (on dit que l'association de deux antimicrobiens produit un effet antagoniste lorsque leur association est moins efficace que l'un ou l'autre des antimicrobiens utilisés seuls).

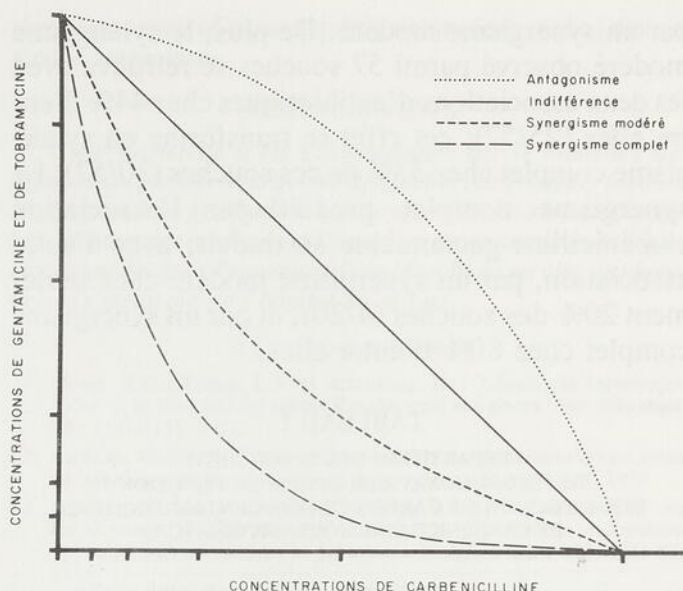


Fig. 1 — Isobogramme représentant l'activité d'une association d'antibiotiques.

RÉSULTATS

La Fig. 2 est à la fois une illustration et un résumé des résultats obtenus. On peut noter que l'association carbénicilline-gentamicine produit surtout un synergisme modéré (plus de 71% des souches) tandis qu'un synergisme complet ne se manifeste que chez 25% des souches. L'association carbénicilline-tobramycine produit davantage un synergisme complet qu'un synergisme modéré (57.5% vs 40%). L'effet indifférent ne se manifeste qu'à l'occasion. L'association de l'un ou l'autre aminoglycoside avec la carbénicilline ne s'est jamais avérée antagoniste.

L'examen du Tableau I permet de faire plusieurs constatations intéressantes. En effet, en étudiant l'association carbénicilline-gentamicine, on note que l'effet indifférent se traduit avec l'autre association

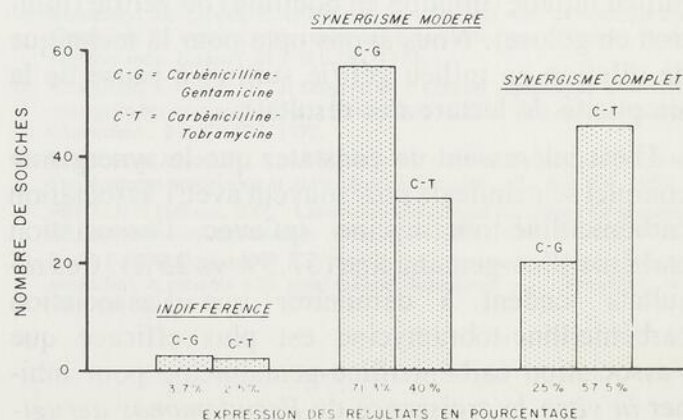



Fig. 2 — Comparaison des effets de l'association carbénicilline-gentamicine (C-G) et carbénicilline-tobramycine (C-T) sur 80 souches de *Pseudomonas aeruginosa*.

par un synergisme modéré. De plus, le synergisme modéré observé parmi 57 souches se retrouve avec les deux associations d'antibiotiques chez 44% d'entre elles (25/57); cet effet se transforme en synergisme complet chez 53% de ces souches (30/57). Le synergisme complet produit par l'association carbénicilline-gentamicine se traduit, avec l'autre association, par un synergisme modéré chez seulement 20% des souches (4/20), et par un synergisme complet chez 80% d'entre elles.

TABLEAU I
RÉPARTITION DES 80 SOUCHES
DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN FONCTION
DES ASSOCIATIONS CARBÉNICILLINE-GENTAMICINE (C-G)
ET CARBÉNICILLINE-TOBRAMYCINE (C-T)

CARBÉNICILLINE TOBRAMYCINE (C-T)	CARBÉNICILLINE - GENTAMICINE (C-G)			TOTAL
	Indifférence	Synergisme modéré	Synergisme complet	
Indifférence	0	2	0	2
Synergisme modéré	3	25	4	32
Synergisme complet	0	30	16	46
TOTAL	3	57	20	80

 Souches dont la CMI est égale à 0.25 µg/ml de tobramycine (à l'exception d'une souche)

 Souches dont la CMI est égale à 1 µg/ml de tobramycine

DISCUSSION

L'activité antimicrobienne des antibiotiques peut être étudiée de différentes façons; deux méthodes couramment utilisées sont, d'une part l'étude du pouvoir inhibiteur et d'autre part l'étude du pouvoir bactéricide illustré au moyen de courbes de viabilité. L'étude du pouvoir inhibiteur s'effectue à l'aide des CMI des antibiotiques; il s'agit de trouver la plus faible concentration d'un antibiotique capable d'inhiber la croissance d'un organisme bactérien. L'expérience est réalisée dans des conditions expérimentales précises; elle peut notamment s'effectuer en milieu liquide (dilution en bouillon) ou gélifié (dilution en gélose). Nous avons opté pour la technique de dilution en milieu gélifié surtout à cause de la simplicité de lecture des résultats.

Il est intéressant de constater que le synergisme complet se manifeste plus souvent avec l'association carbénicilline-tobramycine qu'avec l'association carbénicilline-gentamicine (57.5% vs 25%). Ces résultats tendent à démontrer que l'association carbénicilline-tobramycine est plus efficace que l'association carbénicilline-gentamicine pour inhiber *in vitro* la croissance du *Pseudomonas aeruginosa*. Parmi les 33 souches dont la CMI correspondait à 0.25 µg/ml de tobramycine, on observe un effet synergistique modéré chez 31 d'entre elles

(94%); pour deux souches, l'association s'est avérée non synergistique. Par contre lorsque la CMI correspondait à 0.5 µg/ml de tobramycine, 46 des 47 souches étudiées présentaient un synergisme complet. L'effet synergistique de l'association carbénicilline-tobramycine semble donc influencé par la CMI de la tobramycine envers les souches de *Pseudomonas*.

L'effet synergistique de l'association carbénicilline-gentamicine a déjà été démontré en maintes occasions, soit par l'étude du pouvoir bactéricide ou par l'étude du pouvoir inhibiteur des antibiotiques. Nos résultats concernant l'association carbénicilline-gentamicine à l'égard du *Pseudomonas aeruginosa* se superposent aux résultats déjà obtenus par Phair⁴, Yuçe⁵ et Eickhoff⁷, à l'occasion d'études sur le pouvoir inhibiteur utilisant les techniques de dilution en gélose ou en bouillon. Plusieurs études^{1, 12, 13} portant sur le *Pseudomonas aeruginosa* ont montré que les CMI de tobramycine étaient inférieures aux CMI obtenues avec la gentamicine. Notre expérience nous a permis de faire des observations analogues¹⁴.

Des études entreprises par Andriole ont montré que le synergisme entre la carbénicilline et, soit la gentamicine ou la tobramycine, peut être obtenu *in vivo* sur des rats lorsqu'il est retrouvé *in vitro*^{2, 3}. D'une part, chez l'humain, le pouvoir bactéricide du sérum est supérieur chez des malades recevant une association de deux antibiotiques, démontrée synergistique *in vitro*, par rapport aux malades recevant une association non synergistique, ou un seul antibiotique^{15, 16, 17}.

Il semble également que le taux d'échecs thérapeutiques soit nettement inférieur lorsqu'une association synergistique de deux antibiotiques est utilisée par rapport à une association non synergistique^{16, 17}. En utilisant cinq associations d'antibiotiques dans une étude portant sur 148 patients cancéreux et atteints d'infections graves à bacilles Gram-négatifs, Klastersky a montré que le taux d'échecs thérapeutiques était de 18% lorsque l'association des antibiotiques utilisés dans le traitement s'était avérée synergistique *in vitro*; par contre, dans les cas où l'association s'était avérée non synergistique, le taux d'échecs était de 47%¹⁷.

Par conséquent, l'utilisation de la carbénicilline avec la gentamicine ou la tobramycine semble très prometteuse à la lumière des connaissances déjà acquises sur les effets *in vitro* et *in vivo* de ces associations. L'effet antagoniste semble à peu près inexistant, de même que la présence d'une résistance croisée entre la carbénicilline et la gentamicine¹⁸.

Cette étude ne se veut pas un encouragement à l'emploi d'une association d'antimicrobiens dans tous les cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*. Si l'utilisation simultanée de la carbénicilline et de l'un ou l'autre aminoglycoside peut retarder significativement l'apparition des souches résistantes, raccourcir la durée du traitement, et réduire la dose administrée, ce qui minimiserait sensiblement les dangers de néphrotoxicité et d'ototoxicité reliés à l'usage des aminoglycosides, il ne faut pas oublier que cette association risque d'exposer le patient à des phénomènes allergiques et toxiques, reliés à deux médicaments. De plus, lors d'une insuffisance rénale sévère, l'aminoglycoside (gentamicine ou tobramycine) peut être inactivé *in vivo* par la carbénicilline^{19, 20}. Cependant, nous croyons que certains patients infectés par le *Pseudomonas aeruginosa* souffrant soit de pneumonie, de méningite ou d'endocardite par exemple ou ayant des mécanismes de défense altérés, tels les leucémiques, les brûlés et les patients recevant des immuno-suppresseurs pourraient éventuellement profiter de l'une des deux associations d'antibiotiques utilisées dans cette étude, d'autant plus qu'il semble y avoir une étroite corrélation entre la présence de synergisme *in vitro* et le succès thérapeutique chez le patient.

Résumé

Dans le but d'améliorer la lutte aux infections graves causées par le *Pseudomonas aeruginosa*, nous avons étudié l'activité inhibitrice *in vitro* de la carbénicilline associée à la gentamicine ou à la tobramycine à l'égard de 80 souches bactériennes. Les études se sont effectuées en milieu Mueller-Hinton gélinifié et l'interaction médicamenteuse a été évaluée à partir des résultats obtenus en traçant un isobologramme pour chacune des souches. L'association carbénicilline-tobramycine s'est avérée supérieure à l'association carbénicilline-gentamicine résultant en un synergisme complet chez 57.5% des souches. Par ailleurs, nous n'avons observé aucun effet antagoniste avec l'une ou l'autre association.

Summary

The *in vitro* activity of carbenicillin in combination with gentamicin and tobramycin against 80 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was investigated. The character of the antibiotic interaction was determined by plotting an isobologram. Carbenicillin-tobramycin was the best combination resulting in complete synergism in 57.5% of the isolates tested. It was

shown that none of the antibiotic combinations studied demonstrated antagonism.

REMERCIEMENTS

Cette recherche a été subventionnée par le ministère des Affaires sociales de la province de Québec. Les auteurs tiennent à exprimer leur gratitude à mesdemoiselles Marie-Marthe Lebel, illustratrice médicale et Diane Latour, secrétaire ainsi qu'à messieurs Jacques Pruneau et Jean Marchi du service de photographie médicale de l'hôpital Saint-Luc.

BIBLIOGRAPHIE

- Meyer, R.D., Young, L.S. et Armstrong, D. : Tobramycin (nebramycin factor 6): *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *App. Microbiol.*, **22** : 1147-1151, 1971.
- Andriole, Vincent F. : Synergy of carbenicillin and gentamicin in experimental infection with *Pseudomonas*. *J. Infect. Dis.*, **124** : S46-S55, 1971.
- Andriole, Vincent F. : Antibiotic synergy in experimental infection with *Pseudomonas*. II. The effect of carbenicillin, cephalothin, or cephanone combined with tobramycin or gentamicin. *J. Infect. Dis.*, **129** : 124-133, 1974.
- Phair, J.P., Watanakunakorn, C. et Bannister, T. : *In vitro* susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to carbenicillin and the combination of carbenicillin and gentamicin. *Appl. Microbiol.*, **18** : 303-306, 1969.
- Yuce, K., et van Rooyen, C.E. : Carbenicillin and gentamicin in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa*. *C.M.A.J.*, **105**: 919-922, 1971.
- Klastersky, J., Swings, G. et Daneau, D. : Antimicrobial activity of the carbenicillin-gentamicin combination against Gram-negative bacilli. *Am. J. Med. Sci.*, **260**: 373-380, 1970.
- Eickhoff, Theodore C. : *In vitro* effects of carbenicillin combined with gentamicin or polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Microbiol.*, **18** : 469-473, 1969.
- Ericsson, H. et Sherris, J.C. : Antibiotic susceptibility testing. Report of an international collaborative study. *Acta Pathol. Microbiol. Scand., Suppl.* **217**, 1971.
- Steers, E., Foltz, F., Graves, B.S. et Riden, J. : An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. *Antibiot. Chemother.*, **9** : 307-311, 1959.
- Libke, R.D., Regamey, C., Clarke, J.T. et Kirby, W.M.M. : Synergism of carbenicillin and gentamicin against enterococci. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **4** : 564-568, 1973.
- Pogwizd, S.M. et Lerner, S.A. : *In vitro* activity of gentamicin, amikacin, and netilmicin alone and in combination with carbenicillin against *Serratia marcescens*. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **10** : 878-884, 1976.
- Britt, M.R., Garibaldi, R.A., Wilfert, J.N. et Smith, C.B. : *In vitro* activity of tobramycin and gentamicin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **2** : 236-241, 1972.
- Lockwood, W.R. et Lawson, L.A. : Studies on the susceptibility of 150 consecutive clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to tobramycin, gentamicin, colistin, carbenicillin, and five other antimicrobials. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **4** : 281-284, 1973.
- Turgeon, P.L. : Tobramycine : Comparaison avec la gentamicine et la carbénicilline à l'égard de 200 souches sérotypées de *Pseudomonas aeruginosa*. *Un. Méd. Can.*, **106**: 46-50, 1977.
- Klastersky, J., Vamecq, G., Cappel, R., Swings, G. et Vandenhoe, L. : Effects of the combination of gentamicin and carbenicillin on the bactericidal activity of serum. *J. Infect. Dis.*, **125** : 183-186, 1972.
- Klastersky, J., Cappel, R. et Daneau, D. : Therapy with carbenicillin and gentamicin for patients with cancer and severe infections caused by Gram-negative rods. *Cancer*, **31** : 331-336, 1973.
- Klastersky, J., Cappel, R. et Daneau, D. : Clinical significance of *in vitro* synergism between antibiotics in Gram-negative infections. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **2** : 470-475, 1972.
- Sonne, M. et Jawetz, E. : Combined action of carbenicillin and gentamicin on *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. *Appl. Microbiol.*, **17** : 893-896, 1969.
- Riff, L.J. et Jackson, G.G. : Laboratory and clinical conditions for gentamicin inactivation by carbenicillin. *Arch. Intern. Med.*, **130** : 887-891, 1972.
- Ervin, F.R., Bullock Jr., W.E. et Nuttall, C.E. : Inactivation of gentamicin by penicillins in patients with renal failure. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **9** : 1004-1011, 1976.

CLAUDICATION OU PSEUDOCCLAUDICATION

Jacques TRUDEL¹, Patrick D'AMICO², Antoine RABBAT³ et Jules TRUDEL⁴

La fréquence élevée des douleurs des membres inférieurs nous a incités à écrire cet article. Durant notre expérience de douze ans dans ce domaine, il nous est apparu évident qu'une douleur dans les jambes n'égalait pas une claudication parce que le malade avait 60 ans, ni une phlébite chez une patiente de 40 ans. Le questionnaire à lui seul s'il est bien mené entraîne un diagnostic précis dans 90% des cas. Mais pour atteindre cette acuité diagnostique il faut savoir écouter le malade, approfondir ses plaintes, les élaborer dans leur cortège et couronner ce questionnaire d'un examen minutieux. Au chapitre des douleurs des membres inférieurs les analyses perfectionnées améliorent le rendement diagnostique mais ne remplacent pas un questionnaire adéquat encadré d'un bon examen clinique. Nous verrons dans cet article différentes douleurs des membres inférieurs avec leur cortège séméiologique tout en respectant une division par système.

I — SYSTÈME ARTÉRIEL

La claudication intermittente s'identifie par une douleur musculaire, ressentie dans une masse musculaire survenant à la marche, disparaissant rapidement à la cessation de cet effort et surtout n'existant pas au repos. Donc, toute douleur qui ne respecte pas ces critères n'est pas une claudication intermittente. La série de diagnostics différentiels est impressionnante. Certains sont fréquents, certains autres sont des raretés. L'artériosclérose, la maladie la plus fréquente de notre siècle atteint souvent les membres inférieurs. Dans sa présentation clinique chronique, c'est la claudication intermittente, dans sa présenta-

tion aiguë c'est l'occlusion artérielle subite. Dans ce dernier exemple le malade se présente avec un pied cadavérique froid anesthésié et parétique. Occasionnellement cette situation grave en relation avec une sténose athéromateuse ou une embolie peut s'amender progressivement et laisser comme séquelle une claudication intermittente. L'examen des amplitudes des pulsations artérielles, la présence de troubles trophiques aux orteils ou aux talons permettent d'apprécier le degré de sévérité de la maladie et d'orienter une décision thérapeutique adéquate. Chez un plus jeune patient, l'on peut penser à une hypertonie sympathique en relation avec une hypertonie artérielle. Que cette maladie soit congénitale ou secondaire à des traumatismes répétés, la chaleur du membre est déficitaire, le pied est froid, la peau moite. Ainsi une hémopathie causant une augmentation de la viscosité sanguine peut compliquer une hypertonie sympathique. Chez un patient migraineux, l'usage abusif des dérivés de l'ergot entraîne l'hypertonie sympathique. Ces conditions poussées à l'extrême peuvent même conduire à une gangrène ou à la perte d'un membre. Ces mêmes personnes atteintes d'hypertonie sympathique doivent éviter les engelures ou l'immersion, car non seulement le froid mais aussi l'humidité excessive sont néfastes. La claudication angiospasmodique décrite par Allan et Barker, fait partie de ces entités cliniques. En dehors des maladies dégénératives et dysfonctionnelles des artères, l'on pourrait être en présence d'un membre douloureux dû à une maladie inflammatoire des artères. La thromboangéite oblitérante ou maladie de Buerger en est sûrement un des exemples les plus fréquents¹. Celle-ci atteint plus fréquemment les artères distales ou de moyen calibre (cubitales, radiales, tibiales postérieures, pédieuses). Plus rarement dans le même type de maladie l'on peut être en face d'une vasculite de type hypersensibilité, idiopathique (périartérite noueuse) ou associée à une autre maladie du collagène². La douleur rencontrée dans ces dernières conditions est généralement secondaire à des ulcérations ischémiques plutôt qu'à l'ischémie musculaire. Comme rareté à ce chapitre nous citons le syndrome de l'étranglement poplité³⁻⁴. C'est une anomalie congénitale incluant une insertion tendineuse anormale du triceps sural entraînant une compression continue de l'artère poplité qui

¹ F.R.C.P.(C), F.I.C.A., F.C.C.P., Professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal, hôpital St-Luc.

² F.R.C.P.(C), C.S.P.Q., Professeur adjoint de clinique en médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal, hôpital St-Luc.

³ F.R.C.S.(C), C.S.P.Q., F.A.C.S., Professeur adjoint de clinique, Département de chirurgie, hôpital St-Luc, Université de Montréal.

⁴ F.R.C.S.(C), C.S.P.Q., F.C.C.P., Professeur agrégé de chirurgie, Faculté de médecine, Université de Montréal, hôpital St-Luc.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Jacques Trudel, hôpital St-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal, H2X 3J4

devient complète à la marche. La médionécrose⁵ de l'artère poplitée peut causer une claudication intermittente ou amorcer une formation anévrysmale. Enfin il ne faudrait pas oublier que jusqu'à 15% des anévrysmes disséquants de l'aorte ont comme première manifestation une ischémie du membre inférieur.

II — SYSTÈME VEINEUX

Très souvent les maladies veineuses engendrent des douleurs de marche, c'est la pseudoclaudication veineuse. Que ce soit à la suite d'une rupture ou d'absence congénitale des valvules veineuses, ou à la suite d'une phlébite profonde, l'hypertension veineuse d'orthostation s'aggrave graduellement par la marche pouvant aller à une transudation, une aggravation d'oedème et une douleur⁶. La pseudoclaudication veineuse s'amende par le repos mais la période de recouvrement est plus longue que dans la claudication et nécessite l'élévation du membre pour un soulagement plus rapide. C'est ce que l'on pratique en faisant l'épreuve de Perthes à la marche (garrot diminuant le retour veineux). Une fistule artério-veineuse peut engendrer une augmentation de pression veineuse dans le membre inférieur. Le souffle continu au niveau de la fistule ainsi que le signe de Braham signent cette entité rare. Un patient affecté d'une thrombophlébite profonde, poplitée ou iliofémorale, consulte pour un oedème beaucoup plus que pour la douleur au membre. À l'examen, l'on retrouve une érythrocyanose, une circulation collatérale veineuse, un signe de Homans ou un signe plantaire de Deneke.

III — SYSTÈME LYMPHATIQUE

Le lymphoedème se définit par un oedème blanc du cou-de-pied ou des orteils et peut même atteindre tout un membre inférieur. Cet oedème est asymptomatique sauf pour une lourdeur occasionnelle d'orthostation. La cellulite aiguë ou lymphangite aiguë crée une douleur continue mais est associée à des signes de toxicité, à une température élevée et à une adénopathie satellite. L'examen minutieux du membre démontre toujours une plaie, porte d'entrée bactérienne créée par une dermatophytose interdigitale, une dermite, un ulcère veineux ou post-traumatique ou même une simple piqûre.

IV — SYSTÈME OSTÉOARTICULAIRE

Affectant les patients de même âge, les lésions ostéoarticulaires et vasculaires peuvent se ressembler en leur présentation clinique. Le malade affecté de coxarthrose décrit des douleurs de la hanche, de l'aîne ou de la cuisse à la marche comme le claudicateur de la maladie aorto-iliaque. Il est à noter que fréquemment chez ces patients la douleur ne dispa-

raît pas uniquement à l'arrêt de la marche mais qu'ils doivent s'asseoir pour être soulagés. La diminution d'amplitude des mouvements de la hanche signe l'atteinte articulaire. La bursite de la hanche est aggravée par le décubitus latéral. La pression sur la bourse trochantérienne provoque la douleur. Que ce soit un syndrome du ménisque ou une maladie synoviale du genou, le malade peut ressentir des malaises au mollet. Une association fréquemment rencontrée est le kyste de Baker produisant une compression veineuse intermittente sur la veine poplitée ou même une phlébite profonde poplitée. Bien que l'artériosclérose infrapoplitée puisse engendrer une claudication plantaire, des causes plus fréquentes de douleur à ces régions telles que les talalgies avec épines de Lenoir, tendinite plantaire, syndrome du tunnel tarsien, le pied goutteux, le neurinome d'amputation de Morton ainsi que toutes les anomalies de posture sont à éliminer.

V — SYSTÈME NEUROLOGIQUE

Une lombo-sciatalgie est facile à identifier mais occasionnellement elle pourra survenir exclusivement à la marche. Les polynévrites très fréquentes chez les diabétiques ou les alcooliques se manifestent par une dysesthésie ou une anesthésie du pied. Toutefois le malade vasculaire peut présenter un syndrome qui s'y apparente, soit la névrite ischémique qui est symptomatique surtout en décubitus et soulagée par la position déclive du membre. La meralgie paresthétiquie par compression du fémorocutané révèle une douleur aux environs du fascia lata. Le syndrome du compartiment antérieur qu'il soit d'origine central ou périphérique s'accompagne souvent de pied tombant et de douleur. Le tonus musculaire du compartiment antérieur renseigne beaucoup sur l'étiologie de cette entité. Rarement cette loge musculaire est le site d'une embolie artérielle. Enfin deux syndromes encore moins fréquents: l'ischémie médullaire par lésion circulatoire de la spinale antérieure et le syndrome de la queue de cheval secondaire à une protusion centrale d'un disque intervertébral ou à une sténose du canal lombaire peuvent mimer une insuffisance artérielle.

VI — SYSTÈME CUTANÉ

Très fréquemment une femme qui a gagné 30 ou 40 kilos dans un court laps de temps est atteinte de lipodystrophie ou lipoedème ou cellulalgie des membres inférieurs. Les cuisses et les mollets sont grassouillets mais le pied et la cheville sont normaux. Certains auteurs appellent cette entité le syndrome de la graisse douloureuse de Dercum. Parmi les maladies vasospasmodiques, le livedo reticularis ne crée pas de douleur tandis que l'érythromélgie inclut un érythème douloureux. Enfin les lésions

dermatologiques peuvent atteindre les membres inférieurs, les dermatites de contact, les dermatites de stase. Le purpura peut faire partie d'un syndrome systématique comme une polycythémie, une leucémie ou une vasculite. Les ulcères artériels qu'ils soient entre les orteils ou au talon ou au cou-de-pied sont toujours entachés d'une douleur importante si minime soit l'ulcère. Est-il superflu d'ajouter que les lésions infectieuses (bactériennes ou mycotiques) se rencontrent plus souvent lorsque la peau et les téguments sont dépourvus d'une circulation adéquate (artérielle ou veineuse).

VII — SYSTÈME MUSCULAIRE

Les polymyosites ou dermatomyosites causent des douleurs de fatigue à l'exercice de même que la myasthénie grave. Dans plusieurs collagénoses, comme exemple le lupus érythémateux disséminé ou l'arthrite rhumatoïde, le malade consulte pour des douleurs musculaires de repos et d'effort. Une faiblesse progressive rappelle l'une des formes de dystrophie musculaire. Des douleurs musculaires d'effort peuvent faire penser à des raretés comme le syndrome de McArdle. Mais plus fréquemment l'histoire d'une douleur en coup de foudre au niveau du mollet signe un hématome musculaire.

VIII — LES MALADIES DYSFONCTIONNELLES

Trois tableaux cliniques se ressemblent, le « disuse », la causalgie et l'atrophie de Sudeck. Notre article sur le « disuse » dans le J.A.M.A.⁷ fut même commenté dans le Times magazine. Qu'est ce que le « disuse »? C'est un syndrome douloureux, d'une extrémité occasionnée par un traumatisme (entorse, luxation, fracture, phlébite ou ischémie artérielle) survenant chez une personne anxieuse au seuil de douleur pathologique. Le membre est douloureux constamment, parfois pâle, froid, moite même oedématié. À l'examen il existe une limitation des mouvements des orteils et de la cheville. La peau est hyperesthésique et la pression des masses osseuses et musculaires aggrave la douleur. La radiographie osseuse démontre parfois une ostéoporose comme l'ont documentée Durivage et coll.⁸ C'est la raison de la désignation d'une ostéoporose douloureuse. Ce syndrome répond généralement bien à la physiothérapie à laquelle on additionne une sympnectomie lombaire dans les cas rebelles. La causalgie de Leriche se caractérise par une douleur sous forme de brûlure sur le parcours d'un dermatome précis, comme par exemple un sciatique poplitée externe. Si le malade est laissé sans traitement, le « disuse » de même que la causalgie se compliquent d'une atrophie de Sudeck avec atrophie de la peau et des muscles et des os. C'est donc souhaitable de traiter ces maladies avant cette complication grave.

Dans la littérature anglo-saxonne le « restless leg syndrome »⁹ identifie des malaises vagues à distribution curieuse survenant souvent à l'inactivité ou durant la nuit. Ce syndrome se rencontre souvent en médecine psychosomatique et constitue parfois un cauchemar pour le médecin. Après un examen clinique minutieux, l'on peut penser à ce diagnostic qui est un diagnostic d'exclusion en ayant eu soin d'éliminer toutes les autres causes énumérées plus haut. Deux autres entités se rapprochent du « restless leg syndrome » soit la flaccidité musculaire ou l'hypertonie musculaire appelée aussi « tight Hamstring ». La vie sédentaire, la bonne chère, la mauvaise condition physique conduisent à la flaccidité musculaire plus apparente aux mollets. L'examen du membre est totalement normal sauf pour la présence d'oedème occasionnel et d'hypotonie musculaire. Par contre l'hypertonie musculaire se rencontre chez des individus musclés qui ne pratiquent pas d'étirement de leur muscles des membres inférieurs. Ces individus accusent des malaises en fin de journée, souvent à la partie postérieure de la cuisse ou du mollet et ce qui est plus significatif, l'ascension en montagne ou la marche sur un plan ascendant ou même les escaliers sont un cauchemar pour ces individus. Il en découle que la physiothérapie favorisant l'étirement de ces masses musculaires amène la disparition de ces symptômes.

Les crampes musculaires nocturnes¹⁰ sont la plupart du temps idiopathiques, elles se rencontrent souvent dans la flaccidité musculaire ou l'hypertonie musculaire. Elles font souvent partie des malaises fonctionnels rencontrés chez l'anxieux, le déprimé ou l'insomniaque. Occasionnellement les crampes musculaires sont en relation avec une maladie organique, comme l'acidocétose diabétique, l'hypokaliémie ou l'hyponatrémie des diurétiques, l'hypomagnésémie des diarrhées chroniques, l'hyperpotasémie des urémiques, l'hypométabolisme de l'hypothyroïdie, l'hyponatrémie de l'insuffisant surrénalien, l'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie ou les myoclonies familiales¹¹. Un médicament très ancien soit le sulfate de quinine, crée un effet bénéfique sur les crampes musculaires idiopathiques fonctionnelles.

Résumé

Le syndrome douloureux des membres inférieurs est donc une entité clinique complexe et fréquente. Seule une anamnèse méticuleuse peut nous entraîner vers un des systèmes, artériel, veineux, lymphatique, ostéoarticulaire, nerveux ou musculaire. On ne saurait trop insister sur l'importance du questionnaire qui, répétons-le, peut classer 90% de ces malaises comme venant d'un système donné.

L'examen du malade, debout, à la marche et couché tranchera définitivement le diagnostic. Le traitement sera alors d'une application facile et d'autant plus gratifiant pour le malade et le thérapeute.

Summary

Pain in the lower extremity can originate from many organic or functional disorders. Only a thorough history of complaints and a meticulous physical examination, patient standing, walking or lying, can lead to the proper diagnosis. After a twelve year experience in peripheral vascular diseases, we review the different clinical pictures, arterial, venous, lymphatic, rheumatic, neurological and muscular in origin. Knowing the pathophysiology of these syndromes, the treatment is gratifying most of the time.

REMERCIEMENTS

Les auteurs désirent remercier Mlle Carole Nantel pour le travail typographique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pequignot, H.: Pathologie médicale. Masson, éd. Mathieu, Jean, Quenneville, Guy et Trudel, Jacques: Chapitre vasculaire, 847-855.
2. Cartier, Georges-E., Cartier, Paul et Stanley, Paul: Indications chirurgicales dans les maladies circulatoires. *Union Méd. Canada*, **88**: 377-391 (avril 1959).
3. Elbaz, Claude: Bilateral Entrapment of Popliteal Artery in young girl. *Angiology*, **27**(1): 65-69 (janv. 1976).
4. Husini, E.A. et Ryuck: Entrapment of the Popliteal Artery and its Management. *Angiology*, **22**(7): 380-386 (juillet 1971).
5. Sun, R., Van Osselaer, G., Pakdaman, A., Deamen, W. et Stalpaert, G.: The Pseudocyst of the adventicia of the Popliteal Artery. *J. Cardiovascular Surgery*, **9**: 103-113.
6. Stallwoth, J.M., Hennigar, G.R., Jonsson, H.T. et Rodriguez, O.: The chronically Swollen painful extremity. *J.A.M.A.*, **288**: 1656-1659 (24 juin 1974).
7. Trudel, Jacques, De Wolfe, F.G., Young, J. et Lefevre, F.: Disuse phenomenon of Lower Extremity. *J.A.M.A.*, **186**: 1129-1131 (28 déc. 1963).
8. Durivage, J., Lévesque, H.-P. et Roy, P.: L'ostéoporose douloureuse transitoire. *Union Méd. Canada*, **105**: 562-569 (avril 1976).
9. Young, J.R., Humphries, A.W. et De Wolfe, V.G.: Restless Leg Syndrome. *Geriatrics*, **24**: 167-171 (avril 1969).
10. Ayres, S. et Mihan, R.: Nocturnal Leg Cramps (Systemma). *Southern Medical Journal*, **67**: 9-14 (nov. 1974).
11. Boghen, D. et Peyronnard, J.M.: Myoclonus in Familial Restless Legs Syndrome. *Archives of Neurology*, **33**: 368-370 (1976).

LES COUDURES CAROTIDIENNES: TRAITEMENT CHIRURGICAL

Guy-G. LEMIRE, F.R.C.S.(C), F.A.C.S.¹, Antoine-G. RABBAT, F.R.C.S.(C), F.A.C.S.², Jules TRUDEL, F.R.C.S.(C), F.A.C.S.³, Camille DUFAULT, F.R.C.P.(C)⁴, Patrick D'AMICO, F.R.C.P.(C)⁵ et Jacques TRUDEL, F.R.C.P.(C)⁶

INTRODUCTION

Le sujet des coudures carotidiennes comme agent étiologique de l'insuffisance cérébrovasculaire est rempli de controverses à cause de la difficulté d'établir une corrélation exacte entre les manifestations cliniques et angiologiques^{1, 2}. Une revue de notre expérience dans ce domaine nous révèle que ces malades peuvent présenter des profils cliniques variés; elle nous permet aussi d'incriminer des agents étiologiques nouveaux causant les coudures carotidiennes.

MATÉRIEL CLINIQUE

Nous révisons le dossier clinique et les angiographies de neuf malades porteurs de coudures caroti-

diennes et présentant des symptômes d'insuffisance cérébro-vasculaire durant la période de janvier 1967 à janvier 1976. Durant ce temps plus de 2,000 angiographies des vaisseaux de la gerbe aortique ont été pratiquées à l'hôpital St-Luc (Tableau I). Ces angiographies selon la technique de Seldinger nous ont conduits à poser une indication chirurgicale sur 325 carotides incluant les 9 malades discutés dans ce rapport (Tableau II).

TABLEAU I
INCIDENCE

Angiographie de la base du cou:	2,000
Chirurgie carotidienne:	325
Chirurgie de la coudure de la carotide:	10

TABLEAU II
MALADES TRAITÉS

9 patients
10 carotides
45 - 74 ans (âge moyen 62.3)
5 hommes
4 femmes

¹ Professeur adjoint de chirurgie, Département de chirurgie, University Hospital, Saskatoon, Saskatchewan.

² Professeur adjoint de chirurgie, Département de chirurgie, hôpital St-Luc, Université de Montréal.

³ Professeur agrégé de chirurgie, Département de chirurgie, hôpital St-Luc, Université de Montréal.

^{4, 6} Professeur agrégé de médecine, Département de médecine, hôpital St-Luc, Université de Montréal.

⁵ Professeur adjoint de médecine, Département de médecine, hôpital St-Luc, Université de Montréal.

Adresser toute demande de tirés à part au docteur Antoine-G. Rabbat, Département de chirurgie, hôpital St-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal, Québec H2X 3J4.

RÉSULTAT

L'étiologie des coudures carotidiennes est différente chez nos 9 malades: 5 patients ont une élongation athéromateuse et 2 autres une dysplasie fibromusculaire. Enfin 2 exemples d'exception, une maladie de Pott du rachis cervical et une bande fibreuse comprimant la carotide interne (Tableau III).

TABLEAU III
ÉTILOGIE

Élongation:	6
Dysplasie fibromusculaire:	2
Maladie de Pott:	1
Bande fibreuse:	1

Le profil clinique chez ces malades est également varié; 4 patients présentent des périodes d'ischémie cérébrale transitoire dont 2 malades évoluent vers un accident cérébro-vasculaire mineur. Les 5 autres malades ont le profil clinique d'une insuffisance vertébro-basilaire Tableau IV.

TABLEAU IV
PROFIL CLINIQUE

Ischémie cérébrale transitoire:	4
Accident cérébro-vasculaire:	2
Insuffisance vertébro-basilaire:	5

Le traitement chirurgical des coudures carotidiennes a consisté dans la majorité des cas, dont un bilatéralement, à une angioplastie et un raccourcissement de la carotide interne. Chez les patients porteurs de dysplasie fibromusculaire, en plus de l'angioplastie, il nous a fallu « bouginer » la carotide interne à l'aide des dilateurs de Bakes. Chez un autre patient ayant une bande fibreuse, le seul traitement chirurgical fut une section de cette bande et

de ce fait la coudure fut corrigée. Tous les malades ont été opérés sous anesthésie générale et pour deux le shunt de Javid fut utilisé.

Nous n'avons pas eu de mortalité opératoire. La morbidité de ces opérations a été minime et temporaire; nous avons noté trois cas de céphalées ipsilatérales dans la première semaine postopératoire, une parésie temporaire du nerf hypoglosse et finalement un hématome de la plaie chirurgicale. Nous n'avons pas eu à déplorer de déficit neurologique central soit à court ou à long terme.

Tous nos patients ont été suivis pendant une période minimum de 3 ans. Les malades qui s'étaient présentés avec des symptômes d'ischémie cérébrale transitoire ont été guéris de leurs symptômes sans récurrence. Les patients présentant de l'insuffisance vertébro-basilaire ont été ou guéris ou améliorés de façon remarquable. Enfin nous n'avons pas eu d'accident cérébro-vasculaire récidivant. Les deux malades chez qui l'observation à long terme n'a pu être réalisée, avaient un profil d'insuffisance vertébro-basilaire à la période préopératoire et un mois après leur opération, ils étaient asymptomatiques.

DISCUSSION

Le problème des coudures carotidiennes demeure entier, car les opinions sont très diverses dans la littérature à ce sujet. Quattlebaum¹ rapporte d'excellents résultats chez 149 malades opérés. Par ailleurs, Perdue et ses coll.² pensent que la chirurgie chez ces malades crée un effet uniquement de placebo.

Notre étude, quoique formant un petit groupe de malades sélectionnés démontre les bienfaits de la chirurgie chez des patients symptomatiques. Une investigation approfondie fondée sur une approche médico-chirurgicale, nous a permis de sélectionner ces patients et d'éliminer ceux qui présentaient une

TABLEAU V

	Date	Étiologie	Profil clinique	Follow-up	
				Court terme	Long terme
1)	1967	Bande fibreuse	I.C.T.	guéri	guéri
2)	1972	Élongation	I.V.B.	guéri	guéri
3)	1972	Élongation	I.C.T.	guéri	guéri
4)	1972	Élongation	I.V.B.	amélioré	guéri
5)	1972	D.F.M.	I.V.B.	guéri	
6)	1974	POTT'S	I.C.T. A.C.V.	guéri	guéri
7)	1974	D.F.M.	I.C.T. A.C.V.	guéri	D.F.M. Contra-latérale
8)	1974	Élongation	I.V.B.	amélioré	
9)	1974	Élongation	I.V.B.	amélioré	amélioré

I.C.T. : Ischémie cérébrale transitoire
I.V.B. : Insuffisance vertébro-basilaire
D.F.M. : Dysplasie fibromusculaire
A.C.V. : Accident cérébro-vasculaire

sémiologie d'allure fonctionnelle. Ces malades opérés, selon le consensus général, accusent classiquement des symptômes d'ischémie cérébrale dont la seule anomalie vasculaire démontrée est une coudure de la carotide interne.

Une revue de la littérature nous permet d'affirmer que l'étiologie des coudures carotidiennes est en relation avec deux possibilités: soit une élongation athéromateuse, soit une dysplasie fibromusculaire³. Nous désirons ajouter, à la suite de notre expérience dans les causes de coudures carotidiennes, deux autres entités: la première qui est un raccourcissement du rachis cervical secondaire à une maladie de Pott à cette région et de ce fait engendre une élongation relative des vaisseaux de la base du cou; la deuxième une bande fibreuse cervicale qui est une trouvaille peropératoire, car l'angiographie préopératoire ne révélait une occlusion artérielle que lors d'une rotation complète de la tête.

Chez les deux malades porteurs de dysplasie fibromusculaire des carotides internes, la symptomatologie de l'ischémie cérébrale transitoire se caractérise chez un malade par des amauroses fugaces et chez l'autre par des crises vertigineuses importantes. La physiopathologie des symptômes dans la dysplasie fibromusculaire est probablement secondaire à des embolies originant des microanévrismes caractéristiques de cette maladie plutôt qu'à une variation soudaine du flot cérébral total, tel qu'il existe dans les élongations athéromateuses.

L'évaluation des résultats de notre traitement chirurgical chez ces malades est basé sur la disparition des symptômes. Les angiographies postopératoires nous ont permis d'évaluer la correction anatomique. Des techniques pour mesurer le flot sanguin cérébral régional de même que des méthodes pour étudier la micro-circulation du cerveau sont définitivement d'une aide précieuse pour pouvoir établir une corrélation entre les symptômes du malade et les trouvailles radiologiques⁴⁻⁵⁻⁶. Bien que l'évidence que nous présentons soit uniquement basée sur l'amélioration clinique des malades, nous demeurons convaincus qu'à la suite d'une investiga-

tion approfondie, des malades porteurs de coudures carotidiennes pourraient bénéficier d'une opération chirurgicale avec d'excellents résultats.

Résumé

Cette étude rétrospective met en relief le profil clinique de même que le traitement chirurgical chez neuf malades porteurs de coudures carotidiennes. L'évaluation et la sélection de ces patients a été faite par un groupe médico-chirurgical dans le but d'éliminer toutes les autres causes d'insuffisance cérébro-vasculaire. Nous reconnaissons aussi que la maladie de Pott de la colonne cervicale de même que des bandes fibreuses cervicales peuvent être des agents étiologiques de la coudure carotidienne. Enfin le traitement chirurgical a guéri ou amélioré tous ces patients. Nous n'avons pas à déplorer de mortalité, toutefois nous avons noté des complications mineures temporaires.

Summary

This retrospective study of ten surgically treated internal carotid kinks demonstrates that the patients chosen were highly selected; this selection, done by a medico-surgical team, was based on a thorough investigation to rule out other causes of cerebro-vascular insufficiency. Pott's disease of the cervical spine and cervical fibrous bands can now be incriminated as new etiological factors.

Finally, surgical treatment cured or improved all nine patients. There was no mortality and only minor, reversible morbidity.

REMERCIEMENTS

Nous désirons remercier Madame D. Laurin et Mademoiselle J. Jetté pour la partie typographique de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. Quattlebaum, J.K., Wade, J.S., Whiddon, C.M.: Stroke associated with elongation and kinking of the carotid artery. *Ann. Surgery*, **178**: p. 572, 1973.
2. Perdue, G.D., Barreca, J.P., Smith, R.B. et King, O.W.: The significance of elongation and angulation of the carotid artery: a negative view. *Surgery* **77**, **1**: 45-52, 1975.
3. Najafi, H., Javid, H., Dye, W.S., Hunter, J.A. et Julian O.C.: Kinked internal carotid artery. *Arch. Surg.*, **89**: 134-143, 1964.
4. Derrick, J.R., Estess, M. et Williams, D.: Circulatory dynamics in kinking of the carotid artery. *Surgery*, **58**: 381, 1965.
5. Derrick, J.S.: Carotid kinking and cerebral insufficiency. *Geriatrics*, **18**: 272, 1963.
6. Trackler, R.T. et Mikulich, A.G.: Diminished cerebral perfusion resulting from kinking of internal carotid. *J. of Nuclear Med.*, **15**: p. 634, 1974.

obstétrique et gynécologie

RESPIRATION FŒTALE HUMAINE⁴

Michel LEMAY, F.R.C.S.(C)¹, Frank MANNING, F.R.C.S.(C)²
et Lawrence D. PLATT³

INTRODUCTION

La présence de mouvements respiratoires fœtaux comme une composante de la vie intra-utérine normale a été confirmée par des observations directes par Dawes¹ en Angleterre. Ces expériences ont été réalisées par l'implantation d'un cathéter intra-trachéal chez des fœtus de mouton. On a pu démontrer que la pression intra-trachéale négative lors des mouvements respiratoires fœtaux était indépendante de la pression dans le liquide amniotique. Ces expériences ont ensuite été reprises chez des singes Rhesus, par Martin de l'Université du Sud de la Californie². Celui-ci a pu démontrer que les mouvements respiratoires normaux chez le fœtus ne surviennent que si le fœtus est en bonne condition, tel que déterminé par le rythme cardiaque, le pH et l'état des gaz respiratoires. Le fœtus en détresse, par contre, ne montre pas de mouvements de respiration sauf, du gasping peu avant la mort. Chez le fœtus humain, la respiration fœtale a tout d'abord été enregistrée à partir d'un tocodynamomètre abdominal³. Ceci ne s'est pas révélé un moyen d'enregistrement sûr sauf chez les patientes dont la paroi abdominale est très mince et où le tocodynamomètre peut être appliqué pratiquement à la paroi thoracique du fœtus. Par la suite, un enregistrement par ultra-sons de type A fut utilisé⁴. Cette technique demeure en vogue en Angleterre, mais des publications récentes démontrent qu'il y a énormément d'artéfacts avec cette méthode d'enregistrement⁵. De fait, avec cette technique, il est possible d'obtenir un tracé ressemblant en tout point à la respiration fœtale à partir d'un utérus post-partum.

¹ Fellow en médecine périnatale de l'Université du Sud de la Californie. Commandité par une bourse de la Fondation Samuel R. McLaughlin. Actuellement obstétricien-gynécologue à l'hôpital Saint-Luc de Montréal.

² Assistant-professeur de gynécologie et obstétrique à l'Université du Sud de la Californie.

³ Fellow en médecine périnatale — Université du Sud de la Californie.

⁴ Présenté en partie à la réunion scientifique annuelle du Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada, à Toronto, en janvier 1977.

Pour tirés à part: Docteur Michel Lemay, Hôpital Saint-Luc, 1058 Saint-Denis, Montréal, Qué. H2X 3J4.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons enregistré les mouvements respiratoires chez le fœtus humain en utilisant un appareil à ultra-sons de type B à temps réel de la compagnie A.D.R. Un transducteur de 2.25 mg Hz a été utilisé et était placé de façon à obtenir une vue longitudinale du thorax fœtal et de l'abdomen. Les périodes d'observation consistant en un minimum de 30 minutes par jour, étaient prolongées jusqu'à 1 h 30, si le fœtus était apnéique. Le nombre d'épisodes de mouvements respiratoires fœtaux et leur durée furent enregistrés à travers toute la période d'observation. Le rythme et le type de respiration fœtale lorsque présents, furent enregistrés par observation directe. La patiente était placée dans une position semi-assise, afin d'éviter l'hypotension secondaire à la compression de la veine cave. Toutes les études furent faites entre 9 et 15 heures de la journée, afin de minimiser la variance due à la variation diurne normale de la respiration fœtale. Étant donné qu'il a été démontré que le fait de fumer diminue l'incidence de respiration fœtale⁶, on demandait aux patientes de ne pas fumer dans l'heure qui précédait la période d'observation et pendant la période d'observation elle-même. Des observations sérieuses furent faites chez des patientes admises à l'hôpital avec des grossesses compliquées dues au diabète, à un placenta praevia, à une anémie à cellules falciformes ou à une maladie hypertensive de la grossesse.

RÉSULTAT

120 périodes d'observation ont été faites chez 25 patientes enceintes, au cours du 3^e trimestre. Le nombre maximum d'observations chez la même patiente fut de 15. La population étudiée consiste en 10 patientes diabétiques, 6 patientes avec une maladie hypertensive de la grossesse, 5 patientes avec un placenta praevia et 3 patientes avec hémoglobinopathie, 1 patiente avait été admise pour des membranes rompues.

TYPES DE MOUVEMENTS RESPIRATOIRES

Quatre types de mouvements respiratoires ont été observés chez le fœtus. Ils sont décrits selon leur

caractéristique et leur rythme dans le Tableau I. Il est intéressant de noter que le type de mouvement respiratoire change avec l'âge de la gestation. Avant 32 semaines, on rencontre un type de respiration régulier lent. De façon consistante, après 36 semaines, le type de respiration est régulier crescendo, de 32 à 36 semaines, le type peut varier chez quelques patientes, nous avons pu noter que le passage de la respiration régulière lente à régulière crescendo, coïncidait avec la maturation du rapport lécithine/sphingomyéline, mais le nombre de ces patientes demeure insuffisant et ces chiffres ne sont pas statistiquement valables. Il nous est arrivé fréquemment de visualiser un fœtus qui présentait un hoquet. Ceci se caractérise par des mouvements thoraciques de grande amplitude survenant de façon régulière, à un rythme d'environ 10 à 15 par minute. Il était remarquable de noter que la mère percevait invariablement ces mouvements et les rapportait à l'observateur, comme un hoquet fœtal. De plus, chez une patiente, les mouvements lents de grande amplitude du thorax survenant à un rythme d'environ 10 à 15 par minute, ont été observés pendant une bradycardie fœtale spontanée au cours d'un "non-stress test". Ceci peut représenter des mouvements de "gasping" fœtal.

TABLEAU I

TYPES DE MOUVEMENTS RESPIRATOIRES
OBSERVÉS CHEZ LE FŒTUS

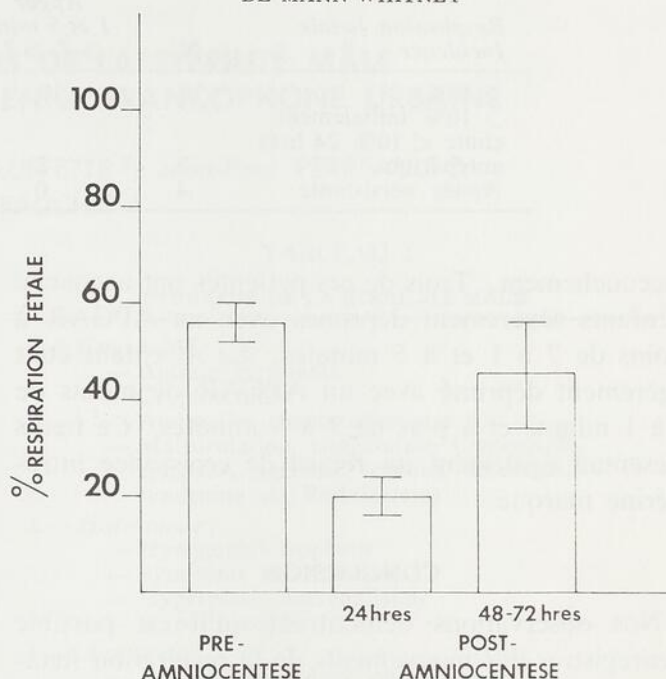
Type	Caractéristiques	Rythme
Régulier (lent)	Rythme régulier haute amplitude	30-60 respirations par minute
Régulier (crescendo)	Rythme plus rapide amplitude en crescendo	60-80 respirations par minute
Irrégulier	Mouvements thoraciques lents de grande amplitude	10-15 respirations par minute
Hoquet	Mouvements rapides de grande amplitude	variable

INCIDENCE DE MOUVEMENTS RESPIRATOIRES
CHEZ LE FŒTUS

L'incidence des mouvements respiratoires varie dans la population étudiée de 0 à 90%. Ceci n'a pas semblé être en relation avec les complications maternelles de la grossesse. L'incidence de la respiration fœtale était diminuée par l'amniocentèse, tel que décrit dans le Tableau II. Ceci a été démontré chez 17 autres patientes chez qui l'amniocentèse était faite pour une détermination de la maturité pulmonaire. Les mouvements de respiration fœtale étaient présents en moyenne $57 \pm 5.45\%$ du temps dans les 48 heures précédant l'amniocentèse. Une diminution significative de l'incidence de respiration fœtale à $21 \pm 6.93\%$ du temps a été observée

TABLEAU II

EFFET DE L'AMNIOCENTÈSE SUR L'INCIDENCE
DE RESPIRATION FŒTALE.
TESTS, STATISTIQUES FAITS PAR ÉPREUVE EN U
DE MANN WHITNEY



dans les 24 heures qui ont suivi l'amniocentèse ($P < .001$). L'incidence de respiration fœtale était remontée à $47 \pm 8\%$ du temps dans les 48 à 72 heures après l'amniocentèse, ce qui n'est pas statistiquement différent des valeurs observées avant la technique. L'explication de ces phénomènes n'est pas définitive, mais peut être reliée au fait qu'il y a une augmentation de la pression intra-utérine à la suite d'une amniocentèse et concorde avec l'observation de Boddy en Angleterre, qui a décrit qu'une diminution de l'incidence de mouvements respiratoires fœtaux dans les heures qui précèdent le travail.

RELATION ENTRE LES MOUVEMENTS
DE RESPIRATION FŒTALE
ET LE DEVENIR DE LA GROSSESSE

Chez 19 patientes, des mouvements respiratoires fœtaux furent constamment présents pour plus de 10% de la période d'observation et jusqu'à 90% de cette période dans les six jours précédant l'accouchement. Ces 19 patientes ont accouché d'un enfant ayant un APGAR à 1 et 5 minutes de plus de 7. Un de ces bébés présentait un retard de croissance au moment de l'accouchement; chez deux patientes on notait des mouvements respiratoires fœtaux, initialement présents à plus de 10%, mais qui ont diminué à moins de 10% dans les 24 heures précédant l'accouchement. Toutes deux ont accouché d'un enfant qui n'était pas déprimé à la naissance. Chez les quatre autres patientes, nous avons observé une apnée de façon persistante dans la semaine précédant

TABLEAU III
RELATION ENTRE L'INCIDENCE DE RESPIRATION FŒTALE
ET LE DEVENIR DE LA GROSSESSE

Respiration fœtale Incidence	N	Apgar		1 min., 5 min.		R.C.I.V.
		1 et 5 min. >7 >7	1 min., 5 min. <7 <7	1 min., 5 min. <7 >7		
> 10% > 10% initialement chute < 10% 24 hres antepartum	19	19	—	—	1	
Apnée persistante	2	2	—	—	—	
	4	0	3	1	1	

l'accouchement. Trois de ces patientes ont accouché d'enfants sévèrement déprimés avec un APGAR à moins de 7 à 1 et à 5 minutes. Le 4^e enfant était légèrement déprimé avec un APGAR de moins de 7 à 1 minute et à plus de 7 à 5 minutes. Ce fœtus présentait également un retard de croissance intra-utérine marqué.

CONCLUSION

Nos observations démontrent qu'il est possible d'enregistrer des mouvements de la respiration fœtale au moyen d'ultra-sons type B à temps réel. Avec cette technique, il est possible d'obtenir des informations à la fois sur l'incidence et le caractère de la respiration fœtale. Ceci représente une avance considérable comparativement aux autres techniques employées antérieurement. Le désavantage principal de cette technique est l'absence d'un système analogue pouvant enregistrer sur papier, un tracé de respiration fœtale. Il est à noter également que l'incidence de la respiration fœtale notée lorsqu'on utilise ce système est définitivement inférieure à celle notée avec l'utilisation d'ultra-sons de type A. Nous attribuons cette différence aux nombreux artefacts de l'ultra-sons type A. Le fait que l'amniocentèse réduise l'incidence de respiration fœtale sera à retenir le jour où cette technique fera partie des moyens d'investigation anténatales. L'expérience animale chez le singe et chez le mouton, indique qu'une diminution de l'incidence de la respiration fœtale est très fréquemment associée à une souffrance fœtale. Les observations préliminaires chez le fœtus humain au moyen d'ultra-sons de type A suggéraient une association similaire. Dans notre expérience présentée ici, ceci est à nouveau constaté. Le fœtus chez qui les mouvements de respiration fœtale étaient présents de façon persistante à plus de 10% et jusqu'à 90% dans la semaine précédant l'accouchement, n'ont eu aucune évidence de souffrance au moment de l'accouchement. Par contre, chez trois des quatre patientes, les fœtus avaient une apnée

persistante et ils ont présenté une dépression néonatale sévère et le 4^e avait une dépression néonatale modérée. Ceci suggère donc qu'il y a probablement une relation entre l'incidence de la respiration fœtale et la condition du fœtus au moment de l'accouchement. Cette relation toutefois, n'est ni simple, ni directe.

Résumé

En utilisant un appareil à ultra-sons de type B à temps réel (ADR), 120 observations ont été faites chez 25 patientes au cours du 3^e trimestre de la grossesse. L'incidence des mouvements respiratoires fœtaux est reliée à la condition du fœtus au moment de l'accouchement. Le type de mouvement respiratoire fait par le fœtus semble également relié à l'âge de la gestation. Chez 17 autres patientes qui ont subi une amniocentèse, il est démontré que cette technique diminue dans les 24 heures qui suivent l'incidence de respiration fœtale.

Summary

Using an ADR real time B scanner, 120 observations were done on 25 patients during the 3rd trimester of pregnancy. The incidence of fetal breathing movements was related to the condition of the fetus at birth. The pattern of fetal breathing seemed to be related to gestational age. In 17 other patients who had an amniocentesis for determination of maturity, it was demonstrated that the tap diminishes the incidence of fetal breathing during the first 24 hours after the procedure.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dawes, G.S., Fox, H.E., Leduc, B.M., Liggins, G.C. et Richards, R.T.: Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *Physiology*, **220**: pp. 119-143, 1972.
2. Martin, Chester B. Jr Murata, Yuji, Petrie, Roy H. et Parer, Julian T.: Respiratory movements in fetal rhesus monkeys. *Am. J. Obst.-Gyn.*, **119**: 7, pp. 939-948, août 1974.
3. Boddy, K. et Mantell, C.D.: Observations of fetal breathing movements transmitted through maternal abdominal wall. *The Lancet*, 9 décembre 1972, pp. 1219-1220.
4. Boddy, K. et Robinson, J.S.: External method for detection of fetal breathing in utero. *The Lancet*, 4 décembre 1971, pp. 1231-1233.
5. Fox, Harold E.: Fetal breathing movements and ultrasound — Marginal Comments. *Am. J. Dis. Child.*, **130**: février 1976, pp. 127-129.
6. Manning, F., Wyn Pugh, E. et Boddy, K.: Effect of cigarette smoking on fetal breathing movements in normal pregnancies. *British Medical Journal*, **1**: pp. 552-553, 1975.

CAUSES ET INVESTIGATIONS DE LA STÉRILITÉ MÂLE DANS UNE POPULATION CANADIENNE FRANCOPHONE URBAINE

Mounir BEHAMDOUNI¹, François MAUFFETTE², Jean-Paul PERREAULT³
et Raymond FAUCHER⁴

Ceci constitue la première étude sur les causes de la stérilité mâle dans une population francophone urbaine. L'investigation a porté sur un groupe de 98 patients vus à l'hôpital Saint-Luc de 1971 à 1974. Les causes, les investigations hormonales et les résultats des biopsies testiculaires sont rapportés et discutés. Le but de cet article est de comparer les étiologies rencontrées dans notre population à celles d'autres populations déjà étudiées et de tracer une ligne de conduite dans l'investigation de la stérilité mâle. Les résultats du traitement entrepris feront l'objet d'une publication ultérieure.

INTRODUCTION

Le pourcentage des couples présentant un problème de stérilité dans la population générale est évalué à 10%-15%. Le mâle est responsable de la stérilité dans environ 50% de ceux-ci. L'investigation et le traitement de ces patients a pris un nouvel essor à mesure que les nouvelles techniques de laboratoire se sont développées et que les études sur la physiopathologie du système génital mâle se sont multipliées. Comme chez la femme, les étiologies sont multiples (Tableau I) et c'est le rôle de l'investigation de donner un diagnostic précis qui permettra d'établir le pronostic et le traitement possible du patient.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les dossiers de 104 patients vus à la clinique d'urologie-andrologie de l'hôpital Saint-Luc de 1971 à 1974 ont été revus simultanément avec l'investigation gynécologique de l'épouse. Six cas ont dû

TABLEAU I

ÉTIOLOGIE DE LA STÉRILITÉ MÂLE

-
- 1 — *Congénitale* :
 - Aplasie germinale
 - Cryptorchidie
 - Anomalies chromosomiques
 - Malformation congénitale (hypospade, épispade, agénésie, canaux déférents, syndrome de Reifeinstein)
 - 2 — *Hormonale* :
 - Hypogonadotropisme
 - Syndrome de Kallman
 - Hyperplasie surrénalienne
 - Hyperthyroïdie ?
 - 3 — *Acquise* :
 - Exposition chaleur ou radiation
 - Traumatisme
 - Causes infectueuses ou inflammatoires
 - Causes médicamenteuses
 - 4 — *Varicocèle*
 - 5 — *Obstruction des canaux déférents* :
 - Congénitale
 - Acquise
 - 6 — *Immunologique*
 - 7 — *Idiopathique*.
-

être éliminés pour manque d'assiduité aux différentes étapes d'investigation. Des 98 cas étudiés, 59 avaient subi des biopsies testiculaires. Ces biopsies avaient été évaluées selon les critères pathologiques établis par Wong et coll.³⁻⁴. Chez 31 patients nous avons obtenu une étude hormonale plus complète, 27 de ceux-ci avaient également subi une biopsie testiculaire. 91 des 98 patients présentaient une oligospermie (20 millions/cc) démontrée sur plusieurs spermogrammes, dont 9 patients qui ne présentaient qu'une *asthénospermie* (mobilité < 45% — grade III).

RÉSULTATS

L'incidence d'âge variait de 20 à 41 ans avec un chiffre moyen de 28 ans; l'infertilité était primaire dans 95 cas et secondaire dans seulement 3 cas.

Le questionnaire, l'examen et l'investigation pratiqués ont permis de classer tous les patients selon le tableau étiologique précédemment présenté (Tableau II).

Les résultats des biopsies testiculaires pratiquées chez 59 patients sont présentés dans le Tableau III. Le Tableau IV présente les résultats des dosages des

¹ Résident II, gynécologie, hôpital Saint-Luc.

² M.D., F.R.C.P.(C), service d'urologie, hôpital Saint-Luc, professeur adjoint de clinique, département de chirurgie, Université de Montréal.

³ M.D., F.R.C.P.(C), chef du service d'urologie, hôpital Saint-Luc, professeur adjoint de clinique, département de chirurgie, Université de Montréal.

⁴ M.D., F.R.C.P.(C), service d'urologie, hôpital Saint-Luc, professeur adjoint de clinique, département de chirurgie, Université de Montréal.

Toute demande de tirés à part doit être faite au docteur François Mauffette, Hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal.

FSH urinaires obtenus chez 31 patients. Le Tableau V met en corrélation l'élévation des FSH urinaires

TABLEAU II
ÉTILOGIE (98 CAS) DE CETTE ÉTUDE

1 — Congénitale: — Delcastillo:	5] = 11
— cryptorchidie:	2	
— Klinefelter:	4	
2 — Hormonale:		= 0
3 — Acquise: — chaleur:	1] = 14
— trauma:	1	
— infection:	11	
— médicamenteux:	1	
4 — Varicocèle:		= 31
5 — Obstruction des déférents:		= 1
6 — Immunologique:		= 0
7 — Idiopathique:		= 41
		98

TABLEAU III
BIOPSIES TESTICULAIRES (59 CAS)

1 — Aplasie germinale — Delcastillo:	5	= 11 (19%)
— acquise:	6	
2 — Hypospermatogénèse:		= 16 (27%)
3 — Arrêt maturation — spermatocyte:	7] = 9 (15%)
— spermatide:	2	
4 — Hyalinisation — sclérose: Fibrose péritubaire:		= 13 (22%)
5 — Desquamation précoce:		= 5 (8%)
6 — Biopsie normale:		= 5 (8%)

TABLEAU IV
DOSAGE DES FSH URINAIRES

1 — Azoospermique :	(15 patients)
— chez 8/15 (53%)	
— moyenne: 49 U.I./ml	
(N: 25 U.I./ml)	
2 — Oligospermique :	(16 patients)
— chez 7/16 (43%)	
— moyenne: 35 U.I./ml	

TABLEAU V
FSH URINAIRES ÉLEVÉS ET BIOPSIE

1 — Hypospermatogénèse	4/12 ↗	(33%)
2 — Arrêt maturation	3/5 ↗	(60%)
3 — Sclérose hyalinisation	1/4 ↗	(25%)
4 — Del Castillo Klinefelter	6/6 ↗	(100%)

et l'image à la biopsie testiculaire de 27 patients chez qui ces deux examens avaient été faits. Enfin 9 patients considérés oligospermiques, selon les critères d'il y a 5 ans (40 millions/cc), mais considérés comme normospermiques (20 millions/cc) et seulement asthénospermiques selon les critères actuels avaient subi des biopsies testiculaires. Les résultats de celles-ci sont présentés dans le Tableau VI.

TABLEAU VI
ASTHÉNOSPERMIE ET BIOPSIE (9 PATIENTS)

— Biopsie normale	= 3
— Hypospermatogénèse	= 4
— Desquamation précoce	= 1
— Atrophie postoreillons	= 1

DISCUSSION

L'étiologie de la stérilité mâle peut être classifiée de plusieurs façons et il n'est donc pas toujours facile de comparer l'étude de notre population avec les séries américaines publiées. Wong et coll.³⁻⁴ rapportant une étude détaillée sur les biopsies testiculaires, classifient l'infertilité mâle en trois catégories: 1 — prétesticulaire (10.7%), 2 — testiculaire (75%), 3 — post-testiculaire (14.3%). Dans notre série, les causes post-testiculaires ne comptent que pour 1% et on ne retrouve pas de causes pré-testiculaires ou hormonales. Ceci cependant peut être dû au fait que les patients ayant un problème endocrinien évident sont référés en endocrinologie et ne se présentent pas pour l'infertilité. La présence d'un varicocèle dans 37% de la série de Stewart⁶ et dans 39% de la série de Dubin⁵ se compare avec notre série et on peut donc dire qu'en moyenne un patient sur trois qui a un problème d'oligoasthénospermie est porteur d'un varicocèle. Stewart⁶ rapporte également une cause idiopathique dans 34% de ces cas; ce qui se rapproche du 41% trouvés dans notre série.

L'élévation des FSH urinaires et sériques est un phénomène déjà bien documenté dans la littérature⁷⁻⁸. Une corrélation directe avec l'image pathologique est difficile à établir bien que certains auteurs⁸ ont cru remarquer que cette élévation était surtout marquée, lorsque la spermatogénèse ne progressait pas au-delà du stade des spermatocytes secondaires.

De là, l'hypothèse soumise que l'hormone « inhibine » serait sécrétée au moment de la spermiogénèse (phase du développement des spermatides). « L'inhibine » réglerait par "feed back" la sécrétion des FSH-RH au niveau hypothalamique.

Ceci se vérifie en partie dans notre étude puisque chez 60% des patients ayant un arrêt de maturation, on a trouvé des FSH urinaires augmentés. Cependant le fait de trouver une augmentation des FSH chez 33% des patients avec hypospermatogénèse et donc une maturation complète au-delà des spermatides, doit nous laisser croire qu'il existe d'autres mécanismes responsables. De toute façon, cette élévation démontre en général une atteinte sérieuse de l'organe-cible: le testicule, et établit un mauvais pronostic quant aux chances de récupération du patient. L'étude des FSH urinaires ou sériques, lorsque

possible, constitue donc une étape importante de l'investigation des patients qui ont un problème de fertilité.

Les biopsies testiculaires pratiquées chez les patients asthénospermiques sans oligospermie, bien que sur un nombre fort restreint, et non significatif, méritent d'être citées. En effet, on retrouve en général dans la littérature que l'asthénospermie sans oligospermie est secondaire à une dysfonction épидидymaire. L'épididyme est l'organe où s'effectue la maturation du spermatoïde, où celui-ci acquiert sa mobilité. Le traitement, en conséquence, vise donc à stimuler cette fonction épидидymaire qui dépend des androgènes.

De même, plusieurs tests, tel le dosage de la *carnitine*, de l'*acide sialique* ou de la *glycerylphosphorylcholine dans le sperme* sont actuellement développés pour permettre d'étudier de façon plus sélective l'activité de l'épididyme. Notre courte série laisse cependant voir que ces patients ne constituent pas un groupe homogène où on s'attendrait à rencontrer de façon répétée des biopsies testiculaires normales. Dans plusieurs cas donc, en plus de la dysfonction épидидymaire, il existe une atteinte testiculaire plus ou moins marquée et d'origines variées. Ceci pourrait expliquer, entre autres, les très grandes variations de réponse aux traitements proposés.

L'investigation du patient, qui se présente pour un problème de fertilité, comprend donc plusieurs étapes qu'il est important de bien définir. Le questionnaire et l'examen physique complet constituent la première étape essentielle de toute investigation. Gardant en mémoire le tableau des étiologies possibles on recherchera:

1) Dans les *causes congénitales* les plus fréquentes: a) une cryptorchidie unie ou bilatérale, opérée ou non. On sait en effet qu'il y a une atteinte de la fertilité dans 40 à 60% des patients avec cryptorchidie unilatérale, même si opérés¹⁰; b) la présence d'un Klinefelter avec une gynécomastie, une pilosité diminuée et des petits testicules fermes chez un patient habituellement longiligne est évidente en général.

2) *Les causes endocriniennes* sont rares (8% de la série Dubin)⁵. Les signes et symptômes secondaires à une dysfonction hypophysaire, thyroïdienne ou surrénalienne sont bien connus et doivent être recherchés. On retient dans la série de Dubin la présence d'hyperplasie surrénalienne non évidente cliniquement chez des patients représentant un "stress pattern" au spermogramme (cf. plus bas). L'étude des 17 ceto et du pregnanetriol chez des patients avec un "stress pattern" est donc importante et elle nous permettra d'éliminer une telle

affection facilement traitable. La présence d'anosmie nous orientera vers un syndrome de Kallman.

3) *Les causes acquises* sont fréquentes: l'exposition prolongée à la chaleur, une histoire de traumatisme testiculaire importante, l'exposition aux radiations, une histoire infectieuse de gonorrhée mal traitée, d'orchi-épididymite ou des antécédents d'hermiorraphie peuvent nous faire craindre une possibilité d'atteinte des canaux déférents ou de la vascularisation testiculaire. Plusieurs médicaments donnent une atteinte heureusement réversible de la spermatogenèse; la nitro-furantoïne fréquemment utilisée dans le traitement des infections urinaires, tous les agents antitumoraux (cyclophosphamide, metotraxate, etc.). Il est difficile d'évaluer l'effet de tous les médicaments sur la spermatogenèse et idéalement le patient devra s'abstenir de tout médicament au moins trois mois avant le spermogramme.

4) *Le varicocèle*: tel que démontré dans notre série, il est une cause fréquente et il devra être recherché avec soin. Classiquement, il se situe à gauche et il apparaît en position debout. La grosseur du varicocèle n'a aucun rapport avec le degré d'atteinte sur le plan fertilité, un petit varicocèle pouvant causer une oligospermie grave. Lors de l'examen scrotal, le patient devra être examiné debout, les manœuvres de Valsalva permettront de mieux mettre en évidence la lésion.

Le spermogramme est un examen fort important et on doit être conscient des erreurs de prélèvement ou de laboratoire possibles pour pouvoir interpréter les résultats. À souligner: a) *un spécimen complet*, puisque les spermatozoïdes sont surtout concentrés au début de l'éjaculation et que la perte du premier ml de l'éjaculation fausserait grandement le test; b) *le spécimen non réfrigéré*. Le spermogramme doit être fait au plus tard 2 heures après sa collection, ces deux facteurs pouvant modifier la mobilité. On étudiera ce qui suit:

1 — *Le volume du sperme*: doit varier entre 1 et 4.5 cc. Une trop petite quantité (moins de 1 cc) peut amener un mauvais contact avec le col utérin. Une trop grande quantité de liquide séminal peut produire une dilution des spermatozoïdes et créer une fausse oligospermie.

2 — *Le nombre de spermatozoïdes* doit être au-dessus de 20 millions. Cette normale a beaucoup varié durant ces dernières années, mais la plupart des auteurs s'accordent sur ce chiffre⁹.

3 — *La mobilité* doit être étudiée sous deux aspects: a) le « pourcentage » de spermatozoïdes mobiles dont la normale se situe au-dessus de 50%, et b) le « grade de mobilité » variant de 1 à 4 représente l'intensité et la force de mobilité. L'index de mobi-

lité souvent rapporté s'obtient en multipliant le pourcentage par le grade de mobilité. Celui-ci doit se situer au-dessus de 120. Cet index a une valeur clinique certaine contrairement à l'index discuté plus bas.

4 — *La morphologie* est également importante. Au moins 60% des spermatozoïdes doivent avoir une tête ovale et normale. L'association d'oligospermie avec l'apparition des spermatides et de spermatozoïdes à la tête effilée porte le nom de "stress pattern". Ce "stress pattern" est presque caractéristique du varicocèle sauf dans les très rares cas d'hyperplasie surrénalienne discutés plus haut. L'existence de ce "stress pattern" permet d'affirmer qu'il existe vraiment une corrélation entre l'oligospermie et le varicocèle noté et sa disparition suite à l'exérèse du varicocèle constitue un excellent pronostic.

5 — *Le PH du sperme*, et sa viscosité sont des éléments à vérifier bien qu'il existe rarement des anomalies à ce niveau.

6 — *L'index de fertilité* publié par la plupart des laboratoires est à notre avis sans valeur et inutile.

Interprétation du spermogramme :

Si un premier spermogramme s'avère anormal, celui-ci doit être répété trois à quatre semaines plus tard pour éliminer toute erreur. S'il existe une anomalie au spermogramme, on passe alors à la troisième

me étape qui consiste soit à poursuivre l'investigation, soit à se diriger vers un traitement de l'anomalie notée. L'ensemble de cette investigation est résumée dans les Tableaux VII et VIII. Plusieurs points sont à noter :

1 — Chez les azoospermiques ou les oligospermiques sévères (1 million) l'investigation doit être complétée par une étude chromosomique, un bilan hormonal, une biopsie testiculaire et si celle-ci est normale, par une vasographie. S'il existe un doute à la palpation de la présence de canaux déférents, un dosage qualitatif de fructose dans le sperme sera fait; si celui-ci s'avère négatif, ceci indique une agénésie des canaux déférents et il est inutile de pousser l'investigation plus loin.

2 — Les oligospermiques sont étudiés par un bilan hormonal de base. L'étude des chromosomes n'est pas indiquée de façon absolue. L'indication de la biopsie testiculaire est discutée, mais elle nous permet d'établir un pronostic de façon assez certaine et nous évite de poursuivre des traitements longs et coûteux, lorsqu'il existe une atteinte sévère ou un arrêt de maturation. La biopsie devrait être pratiquée, à notre avis, dans tous les cas d'oligospermie marquée (10 millions) ou l'absence de toute réponse à un premier traitement.

3 — Tel que déjà cité, une hypovolémie peut être une cause d'infertilité. Il y a alors indication d'insémination homologue.

4 — Dans les cas d'asthénospermie sans oligospermie nous traitons d'emblée ces patients sans autres investigations spécifiques. Cependant à partir de notre expérience, une biopsie testiculaire pourrait être envisagée si on soupçonne une atteinte testiculaire ou s'il n'y a aucune réponse au traitement.

5 — Une hypervolémie (4.5 cc) en présence d'oligospermie laisse soupçonner un effet de dilution par une trop grande quantité de liquide séminal. Nous procédons alors à un spermogramme fractionné ("split ejaculate") recueillant la 1^{re} et la 2^e portion

TABLEAU VII
INVESTIGATION

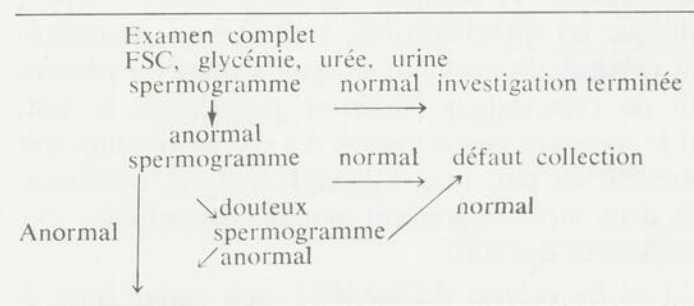
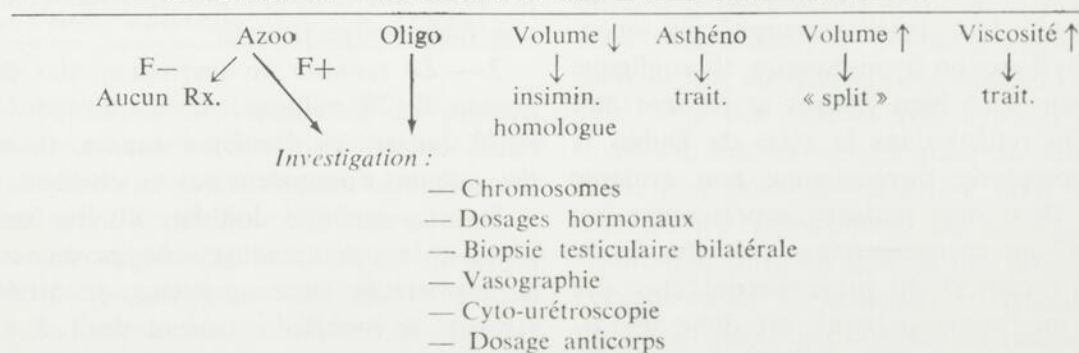


TABLEAU VIII

INVESTIGATION II (SI SPERMOGRAMME ANORMAL RÉPÉTER 3-4 SEM.)



F: Fructose.

du sperme dans deux contenus différents, et en faisant un spermogramme sur ces deux portions. Dans 90% des cas la 1^{re} portion sera beaucoup plus concentrée et souvent la mobilité est normale. Dans un tel cas il y a indication d'insémination homologue avec cette 1^{re} portion.

6 — Plusieurs traitements ont déjà été proposés pour les *problèmes de viscosité* augmentée, mais ceci ne constitue pas le sujet de cet article.

La cysto-urétroscopie n'est faite que s'il existe des indications bien précises (hématurie, sténoses urétrales, infection à répétition, etc.). La recherche d'auto-anticorps n'est faite que s'il existe une agglutination marquée des spermatozoïdes lors du spermogramme.

Résumé

La population canadienne francophone étudiée semble se comparer sur le plan étiologique aux populations américaines déjà publiées. Il est important de procéder à une évaluation complète de tout patient présentant un problème de fertilité dans le but d'entreprendre un traitement de fertilité, si possible, et d'établir pour tous les patients un pronostic précis qui permettra au patient et à sa conjointe de planifier leur vie et de se diriger vers l'adoption ou l'insémination artificielle sans retard, si l'évolution ne

laisse soupçonner aucun espoir. L'étude de l'infertilité mâle est un domaine en plein essor qui, de plus en plus, rend les patients aptes aux traitements.

Summary

This constitutes the first study on the etiologies of male sterility in a French-Canadian urban population. The investigation covers a group of 98 patients seen at St-Luc Hospital between 1971-1974. The etiologies, hormonal investigations and results of testicular biopsies are reported and discussed. The aim of this publication is to compare the etiology encountered in our population with those of other groups already reported; to discuss the management and investigations of male sterility. The results of treatment will be published in a later publication.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chambers, John T.: *Curent Theraty*. 1975. Saunders, page 781.
2. Wong, T.W., Strauss, F. et Warner, N.: Testicular Bx. in the Study on Male infertility. *Testicular Bx. Arch Pathology*, **98**: 151, mars 1973.
3. *Idem*, Testicular Bx. *Arch. Pathol.*, **98**: 1, juillet 1974.
4. *Idem*, Testicular Bx. *Arch. Pathol.*, **95**: 160, mars 1973.
5. Dubin L. et Amelas, R.: Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fert. & Sterility*, **22**: 469-74, août 1971.
6. Stewart, B. et Montie, J.: Male infertility: optimistic report. *Journal of Urol.*, **110**: 216, août 1973.
7. Hunter, W.M. et coll.: Plasma LH and FSH levels in subfertile Men. *Journal of Clin. Endo. Metabol.*, **39**: 740, octobre 1974.
8. Franchiment, P. et coll.: Relationship between spermatogenesis and Serum gonadotropin Levels in Azoospermia and Oligospermia. *J. of Endo. Metabol.*, **34**: 1003, juin 1972.
9. Amelar, R.D. et coll.: Semen Analysis. *Urology*, **2**: 605, décembre 1973.
10. Cipshultz, L.I.: Cryptorchidism in the infertile male. *Fertil. & Sterility*, **27**: 609-619, juin 1976.

CORRÉLATION ENTRE LA CYTOLOGIE, LA COLPOSCOPIE ET L'HISTOPATHOLOGIE DES LÉSIONS ANORMALES DU COL.

Bertrand MICHON¹ et Nestor DEMIANCZUK²

INTRODUCTION

La colposcopie fut introduite en Europe par Hinselmann en 1925. Cette technique permettait d'évaluer les changements cliniques du col et de dépister les lésions néoplasiques du col utérin. En Amérique du Nord, ce n'est que depuis une quinzaine d'années que la valeur de la colposcopie a été reconnue. Cette popularité résulte d'une meilleure connaissance de l'histoire naturelle du cancer du col, d'un meilleur entraînement des colposcopistes et de la reconnais-

sance de sa valeur pour évaluer le col des patientes présentant un frottis cytologique anormal. Depuis les sept à huit dernières années, les colposcopistes se sont intéressés également au problème sérieux des jeunes femmes ayant été exposées au diethyl stilbestrol *in utero*.

La terminologie descriptive des images colposcopiques a varié beaucoup durant l'époque de tâtonnement. Chaque école tant européenne, qu'australienne et américaine présentait sa terminologie. Finalement, lors du 2^e congrès mondial de la Fédération Internationale de pathologie cervicale et de colposcopie, une terminologie acceptée par tous a été établie¹. Cette terminologie descriptive ne permet pas toutefois une évaluation qualitative globale d'une image colposcopique. Certaines écoles utilisent une gradation pour permettre cette évaluation qualitative. Malheureusement la gradation em-

¹ F.R.C.S.(C), F.A.C.O.G. Professeur adjoint de clinique, Département d'obstétrique-gynécologie de l'Université de Montréal, et de l'hôpital Saint-Luc.

² Résident III, Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal, et hôpital Saint-Luc.

Demandes de tirés à part: docteur Bertrand Michon, hôpital Saint-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal, Québec H2X 3J4.

ployée par les européens est complexe et nous apparaît moins utile pour étude^{2, 3}.

Nous préférons de beaucoup la gradation de Copleston⁴ basée sur les critères de la blancheur de l'épithélium, de la régularité de surface et de l'aspect de la vascularisation (Tableau I). Nous ne présentons pas la technique de colposcopie car celle-ci est très bien décrite dans les atlas et traités classiques^{2, 4, 5}.

TABLEAU I
GRADATION COLPOSCOPIQUE

Grade	Couleur	Capillaires	Surface
I	blanche	fins	lisse
II	plus blanche	dilatés	lisse
III	très blanche	tortueux	irrégulière

Sommaire schématique des critères d'évaluation colposcopiques décrits par Copleston in "Colposcopy", Charles C. Thomas, 1976.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

De septembre 1975 à décembre 1976, 591 colposcopies ont été pratiquées à l'hôpital Saint-Luc. Trois cent trois l'ont été par l'auteur senior et de ce nombre, 158 étaient des examens primaires à cause d'un frottis anormal classe IIB à V. Les autres examens ont été pratiqués pour diverses raisons: lésions vulvaires 4; post-conisation 12, colposcopie de la voûte vaginale 10, autres conditions (atypies cellulaires, lésions importantes du col, polypes, etc.) 19. Finalement, 100 autres examens ont été des examens de contrôle à la suite de traitement.

Nous avons fait une étude rétrospective des 158 examens primaires pratiqués pour cytologie anormale. Pour chaque cas, un colpogramme était disponible de même qu'une stéréophotographie. Chaque image a été gradée selon les critères de Copleston par les deux auteurs qui ont revu séparément les colpogrammes et les photographies et leur gradation a été comparée. S'il y avait divergence, le dossier était revu conjointement.

Notre laboratoire de cytologie utilise la classification de Papanicolaou pour produire un rapport. Les classes IIB correspondent aux atypies cellulaires compatibles avec une dysplasie légère à modérée,

les classes III correspondent à une dysplasie sévère, les classes IV à un épithélioma *in situ* et les classes V à un épithélioma micro-envahissant ou envahissant. Dans notre gradation nous avons employé le grade 0 quand le colpogramme et la colpophotographie ne présentaient aucune anomalie colposcopique.

Le Tableau II montre la corrélation du grade colposcopique avec l'évaluation cytologique donnée par le laboratoire. Cette étude nous permet de constater que la gradation colposcopique tend à être de plus en plus marquée avec le degré de suspicion de la cytologie mais qu'il n'y a pas de corrélation entre les deux.

D'après les données de Copleston⁴, on devrait s'attendre à trouver une dysplasie légère à modérée avec une image colposcopique grade I, une dysplasie sévère avec une image grade II, et un épithélioma *in situ* ou micro-envahissant avec une image grade III.

Le Tableau III montre qu'il y a correspondance exacte entre le grade colposcopique et le diagnostic histopathologique dans des variantes de 36.6% pour les grades II et de 80% pour les grades 0, pour une moyenne de 57.6%. Par ailleurs, si on considère comme acceptable une variation de 1 degré en plus ou en moins de l'image histopathologique, nous obtenons des chiffres beaucoup plus intéressants, la variante allant de 85.7% pour les images grade III à 100% pour les images grade 0. La moyenne se situe à 93.6%. Il nous apparaît surprenant qu'avec des images colposcopiques grade III nous n'obtenons pas de meilleurs résultats, mais nous croyons que l'explication est due au petit nombre de cas (14) et que parmi ces cas, une des images grade III résultait de la présence d'un condylome acuminé du col.

Si nous étudions maintenant le Tableau IV, comparant le degré d'anomalies cytologiques avec le diagnostic histopathologique, nous retrouvons une corrélation exacte dans 46.2%. Encore là, si nous acceptons un degré en plus ou en moins comme valable pour l'image histopathologique, la corrélation cytologique et histopathologique est de 85.4%. Il est intéressant de noter, à l'étude du Tableau, que nous avons obtenu 14 dysplasies sévères et 6 épithé-

TABLEAU II
CORRÉLATION ENTRE LA CYTOLOGIE ET LA GRADATION COLPOSCOPIQUE

Cytologie	Total	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III
II B	95	15 (15.8%)	54 (56.8%)	23 (24.2%)	3 (3.2%)
III	43	8 (18.6%)	18 (41.9%)	13 (30.2%)	4 (9.3%)
IV	10	0 (0.0%)	4 (40%)	2 (20%)	4 (40%)
V	10	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	3 (30%)

TABLEAU III
CORRÉLATION ENTRE LA GRADATION COLPOSCOPIQUE
ET LE DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE

Grade	Total	Bx nég.	D.L. D.M.	D.S.	E.I.E. E.M.E.	% exact	% 1 degré + ou -
G 0	25	19	6	0	0	80	100
G I	78	12	48	13	5	61.5	93.5
G II	41	3	14	15	9	36.6	92.5
G III	14	1	1	2	10	71	85.7

Légende: D.L.: dysplasie légère
D.M.: dysplasie modérée
D.S.: dysplasie sévère
E.I.E.: épithélioma intraépithélial
E.M.E.: épithélioma microenvahissant

TABLEAU IV
CORRÉLATION ENTRE LA CYTOLOGIE ET L'HISTOPATHOLOGIE

Cytologie	Total	Bx nég.	D.L. D.M.	D.S.	E.I.E. E.M.E.	% exact	% 1 degré + ou -
II B	95	22	53	14	6	55.7	93.6
III	43	12	14	8	7	18.6	67.4
IV	10	0	1	5	4	50	85
V	10	2	0	2	6		

liomas *in situ* chez des patientes qui avaient été examinées pour une cytologie classe IIB. Nous pouvons conclure que dans 21.05% des cas le diagnostic de néoplasie intraépithéliale du col grade III avait été retrouvé alors qu'une cytologie IIB seulement avait été rapportée par le laboratoire de cytologie.

DISCUSSION

Au cours des deux dernières décades, beaucoup de connaissances ont été acquises sur l'histoire naturelle des lésions néoplasiques cervicales. Il est maintenant bien connu que les différents degrés de néoplasie intraépithéliale (CIN grade I, II et III) et de néoplasie préclinique (microenvahissant et cancer occulte) sont des degrés plus ou moins malins d'une même maladie. Le diagnostic de ces lésions dépend de différentes techniques, la plus ancienne étant la biopsie aux 4 quadrants telle que décrite par Foote et Stewart⁶. Malheureusement cette technique assure un dépistage satisfaisant dans 74% des cas seulement. Si les biopsies sont prélevées après utilisation du Lugol, Daro, Rubenstein et Collin⁷ obtiennent 90.7% d'exactitude.

Par ailleurs, la cytologie seule détecte au maximum 95% des lésions du col⁷. Encore là, Stafil⁸ est d'avis qu'un pourcentage aussi élevé n'est obtenu que dans les laboratoires à la fine pointe de la recherche. Par ailleurs, Daro et coll.⁷ arrivent à un dépistage de 98.3% en utilisant la cytologie et la biopsie

du col après utilisation du Lugol. Navratil⁹ fut un des premiers à fournir une étude comparative entre la cytologie et la colposcopie en évaluant 18,112 cas à l'aide de ces deux techniques. La cytologie seule a détecté 90.1% des lésions alors que la colposcopie seule en a détecté 91.7%; les deux techniques combinées permettent une détection de 98.7%. Tovell¹⁰ obtient des résultats comparables quoique légèrement inférieurs avec un dépistage de 84.5% par la cytologie et de 83.5% par la colposcopie, et les deux combinées donnant des résultats de 96.4%.

Sous un autre angle, plusieurs études ont tenté de faire une corrélation entre la colposcopie et l'histopathologie. Lambert¹¹ note que l'épithélium blanc se rencontre plus souvent avec des lésions intraépithéliales plus bénignes et les mosaïques se rencontrent plus souvent avec des lésions plus importantes.

Hovadhanakul¹² obtient un taux de 94% de corrélation en utilisant des biopsies dirigées par la colposcopie. Peu d'études par ailleurs comparent le grade colposcopique de Coppleson avec la cytologie et le diagnostic histopathologique. Une étude de Boelter et Newman¹³ mentionne l'emploi de la gradation de Coppleson et rapporte une corrélation de 96% entre la colposcopie, les biopsies et la conisation. Ces résultats sont sensiblement supérieurs aux nôtres si nous référons à nos corrélations colposcopiques-histopathologiques et cytologiques-histopathologiques.

CONCLUSION

1) La cytologie demeure le meilleur moyen de dépistage de masse des néoplasies intraépithéliales du col utérin.

2) La classe ou l'impression diagnostique que nous fournit le laboratoire de cytologie ne permet pas un diagnostic exact comme le montre notre Tableau II et notre Tableau IV. Cette opinion confirme celle de Stafli¹⁴ qui a revu 160 épithéliomas *in situ* où la cytologie n'avait décrit que des atypies légères dans 21.2% des cas.

3) Nous sommes d'accord avec Stafli⁸ que la colposcopie et la cytologie sont deux techniques de diagnostic différentes qui n'entrent pas en compétition l'une et l'autre, chacune ayant ses avantages et ses désavantages.

4) Comme Chanen¹⁵ nous croyons que la colposcopie est un excellent moyen d'évaluer les lésions néoplasiques intraépithéliales du col utérin en vue de déterminer le traitement immédiat.

5) Il demeure quand même une marge d'erreur entre l'impression colposcopique et le diagnostic histopathologique d'environ 15%^{10, 13}.

6) L'usage d'une gradation colposcopique ne nous permet pas d'arriver à un diagnostic plus précis, mais peut quand même nous orienter sur la sévérité de la lésion, comme le prouve notre étude, quand nous acceptons une variante en plus ou en moins de 1 degré du diagnostic histopathologique.

Résumé

Nous avons tenté de faire une corrélation entre l'impression cytologique, l'impression colposcopique et le diagnostic histopathologique chez 158 patientes adressées à l'hôpital Saint-Luc pour cytologie anormale classe IIB à V. Pour notre étude, nous avons fait une évaluation rétrospective de ces cas en utilisant le colpogramme à notre disposition et la stéréophotographie. Chaque dossier a été revu et chaque image colposcopique a été gradée selon la

gradation de Coppleson. Nous croyons que cette gradation n'aide pas à fournir un diagnostic plus précis mais nous permet de cataloguer chaque image et de nous orienter sur la sévérité probable de la lésion.

Summary

A retrospective study of 158 patients with an abnormal cytology (class IIB to V) was done, using the colpogram and the stereophotography available. This study was oriented to evaluate the correlation of cytology, colposcopy and histopathology. The colposcopic gradation of Coppleson was used. The colposcopic gradation does not permit a better evaluation for the diagnosis of the lesion but has a good prognostic value for the severity of the lesion.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stafli, A.: New nomenclature for colposcopy: Report of the second world-congress of the International Federation of cervical pathology and colposcopy, oct. 1975. *Obst. Gynecol.*, **48**: 123-124, 1976.
2. Coupez, F., Carrera, J.M. et Dexcus, S.: Traité et atlas de colposcopie, Masson et Cie, Paris 1974.
3. Loriaux, M.C.: La colposcopie, Rapport du XXVe congrès de la Fédération des Sociétés de gynécologie et d'obstétrique de langue française, Montréal, sept. 1974, pp. 148-166.
4. Coppleson, M., Pixley, E. et Reid, B.: Colposcopy, Ed. by Laman, A. Gray, Charles C. Thomas Pub., 1976.
5. Kolstad, P. et Stafli, A.: Atlas of colposcopy, published by University Park Press, 1972.
6. Foote, F.W. et Stewart, F.: Anatomical distribution of intraepithelial epidermoid carcinomas of cervix. *Cancer*, **1**: 431-440, 1948.
7. Daro, A.F., Rubenstein, M.V. et Collin, H.: Evaluation of simultaneous use of cytology and biopsy in diagnosis of carcinoma of cervix. *Am. J. Obst. Gynec.*, **65**: 364-375, 1953.
8. Stafli, A.: Colposcopy. *Clin. Obst. Gynec.*, **18**: 195-213, 1975.
9. Navratil, E., Bayardi, F. et Nash, W.: Simultaneous colposcopy and cytology used in screening for carcinoma of the cervix. *Am. J. Obst. Gynec.*, **75**: 1292-1297, 1975.
10. Tovell, H.M.M., Banogan, P. et Nash, A.D.: Cytology and colposcopy with diagnosis and management of preclinical carcinoma of the cervix uteri. *Am. J. Obst. Gynec.*, **124**: 924-934.
11. Lambert, B.: La colposcopie. *Union Méd. Canada*, **105**: 1243-1247, 1976.
12. Hovadhanakul, P., Mehra, D., Terrogino, A. et coll.: Comparison of colposcopy, directed biopsies and cold knife conization in patients with abnormal cytology. *Surg. Gynec. Obst.*, **142**: 335-336, 1976.
13. Boelter, W.C. et Newman, R.L.: The correlation between colposcopy grading, direct punch biopsy and conization. *Am. J. Obst. Gynec.*, **122**: 945-946, 1975.
14. Stafli, A. et Mattingly, R.F.: Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obst. Gynecol.*, **41**: 168-176, 1973.
15. Chanen, W. et Hollyoch, V.E.: Colposcopy and the conservative management of cervical dysplasia and carcinoma *in situ*. *Obst. Gynecol.*, **43**: 127-134, 1974.

HYSTÉRECTOMIE RADICALE COMME PREMIER TRAITEMENT DE L'ÉPITHÉLIOMA DU COL UTÉRIN STADES I B ET II A

Paul H. L'ÉCUYER¹, Bertrand MICHON² et Jacques VIGEANT

INTRODUCTION

Opérer ou irradier? Voilà la question. Dans les stades les moins avancés du cancer envahissant du col utérin, gynécologues et radiothérapeutes cherchent ensemble la meilleure survie avec un minimum de complications et de séquelles. Guérir certes, mais à quelles conditions: voilà le point crucial.

Nous avons revu tous les cas de cancer du col utérin traités de façon primaire par hystérectomie radicale et lymphadénectomie pelvienne entre les années 1964 et 1977, à l'hôpital Saint-Luc de Montréal. Nous avons voulu savoir par eux, quels étaient les risques opératoires, les conséquences éloignées et les chances de survie. Cette chirurgie dite « radicale » peut sembler effroyable à plusieurs. Nous soumettons ici nos constatations, complications et résultats afin de rétablir la signification vraie de ce terme.

Nous croyons que, lorsque la santé de la patiente le permet, celle-ci peut tirer des avantages au moins équivalents à un traitement radiothérapeutique sans, cependant, en subir les inconvénients à moyen ou à long terme.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Saint-Luc est un centre hospitalier affilié à l'Université de Montréal et reconnu pour la formation de spécialistes en obstétrique et gynécologie. Du 23 mars 1964 au 12 octobre 1976, y ont subi une hystérectomie radicale avec lymphadénectomie pelvienne 60 femmes dont l'âge moyen était de 44 ans et 7 mois (variant de 26 à 69 ans). La parité moyenne de

ces patientes était de 4.9 grossesses (variant de 1 à 23). Cinquante-quatre présentaient un cancer au stade IB et six au stade IIA. (F.I.G.O. 1973)¹. Chacune a pu bénéficier d'une hystérectomie radicale appelée, à tort, « Wertheim »². Elle comporte, en fait, d'importantes modifications techniques telles que décrites par Meigs³ i.e. dissection intégrale des uretères pelviens, résection plus généreuse du péritoine pelvien, des ligaments utérosacrés et cardinaux et de la région hypogastrique. À cela, nous avons ajouté une dissection-exérèse des chaînes lymphatiques iliaques externes et internes ainsi qu'obturatrices.

Depuis 1971, toutes ces opérations ont été pratiquées par la même équipe de la section d'oncologie du département d'obstétrique-gynécologie. Nous n'avons pas encore rejoint certaines équipes chirurgicales américaines qui, elles, ont mené la dissection lymphatique jusqu'aux chaînes para-aortiques pré-rénales⁴. Dans aucun cas, n'avons-nous aussi plicaturé l'uretère à l'artère vésicale supérieure ou à l'hypogastrique⁴⁻⁵. Nous n'avons pas pratiqué de façon coutumière ni antibiothérapie prophylactique ni mini-héparinisation⁴. Pour prévenir les collections sanguines ou lymphatiques, dans la plupart des cas, nous avons drainé le petit bassin par contre-incision abdominale et aspiration⁶ ou par colpotomie ou les deux à la fois. Aussi souvent que possible nous avons refermé le péritoine postérieur par plicature du repli vésico-utérin au cul-de-sac postérieur.

Il nous a fallu en moyenne 257 minutes pour opérer (de 135 à 400 mn). Nous avons dû accuser 1250 cc (variant de 500 à 3000 cc) de pertes sanguines peropératoires que nous avons remplacées par 2.6 unités de sang complet (variant de 0 à 11 unités).

Aucun décès peropératoire n'est survenu. Nous avons noté chez plusieurs, en postopératoire, des complications mineures fréquentes telles l'anémie légère, l'iléus transitoire et l'infection urinaire. Le séjour postopératoire a été, en moyenne, de 16 jours par patiente (variant de 7 à 35 jours). Dix patientes ont présenté des complications postopératoires portant leur séjour à plus de 29. Les autres 50 ont, elles,

¹ Paul-H. L'Écuyer, résident IV, Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal, et hôpital Saint-Luc.

² Bertrand Michon, F.R.C.S.(C), F.A.C.O.G., professeur adjoint de clinique, Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal et hôpital Saint-Luc.

³ Jacques Vigeant, F.R.C.S.(C), F.A.C.O.G., professeur adjoint de clinique, Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal et hôpital Saint-Luc.

Demande de tirés à part: docteur Bertrand Michon, hôpital Saint-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal H2X 3J4, Qué.

pu bénéficier de nos soins postopératoires pendant 13 jours en moyenne.

RÉSULTATS

I— Complications majeures:

Nous devons déplorer 10 complications majeures dont le traitement a toutefois pu réduire les séquelles. Parmi celles-ci notons: 4 cas de fistule urétéro-vaginale (6.6%), la dernière datant de 1971. Elles ont fait l'objet de néo-urétéro-cystostomie dans les semaines subséquentes, 2 cas d'hernie incisionnelle (3.3%), 1 cas de sténose urétérale (1.7%), 1 cas de nécrose tubulaire aiguë par anémie spoliative et choc hypovolémique, 1 thrombophlébite iliofémorale, 1 éventration.

II — Perdues au follow-up:

Six patientes (10%) ont omis de se présenter à la clinique d'oncologie pour « follow-up » postopératoire. Nous n'avons pu rétablir la communication au cours de relances téléphoniques.

III — Récidives:

Sept patientes (12.9%) ont présenté des récurrences de leur maladie sur une période variant de 8 à 44 mois. Trois d'entre elles ont pu être traitées par mégavoltage dont deux avec succès. La troisième est décédée de même que les 4 autres dont l'état trop avancé de la maladie rendait la radiothérapie inapplicable.

IV — Guérison:

Survivent donc à ce jour 49 patientes encore suivies, dont 47 n'ont eu comme traitement que la chirurgie radicale. Vingt-cinq survivent à plus de 60 mois, 15 autres à plus de 24 et 7 à moins de 2 ans. Du groupe restreint où le délai opératoire compte maintenant plus de 60 mois, nous pouvons dire que: quatre ont quitté le follow-up (11.1%), sept ont récidivé (21.8%) dont 5 sont décédées (15.6%) et 27 vivent encore sans signe de maladie (84.4%), dont 2 après radiothérapie complémentaire (6.2%).

Elles continuent d'être suivies régulièrement à notre clinique.

DISCUSSION

Nous sommes heureux de n'avoir à déplorer aucun décès peropératoire. Ce fait se compare avantageusement avec quelques études contemporaines à cet égard. (Tableau I).

La morbidité opératoire que nous avons connue se situe à un niveau légèrement supérieur à celle de plusieurs auteurs mais demeure très acceptable. Le Tableau II montre d'ailleurs le taux de fistule urétérale rapporté par 6 équipes différentes.

Le taux de guérison à 5 ans (84.4%) figure également assez bien à côté de ces mêmes auteurs (Tableau III). Il semble même légèrement supérieur aux succès remportés par les radiothérapeutes (Tableau IV) et n'a pas à en déplorer les séquelles à long terme. Parmi celles-ci, notons un nombre équivalent de fistules urétrales, et de complications majeures aux niveaux urinaire et digestif^{18, 19}. Abitbol et Hartman nous rappellent enfin les sténoses et fibroses vaginales qui demeurent symptomatiques dans 20 à 80% des cas d'irradiation thérapeutique^{20, 21}. Est-il nécessaire de rappeler l'importance sociale et humaine de cette complication?

TABLEAU I

MORTALITÉ OPÉRATOIRE CHEZ LES PATIENTES AVEC ÉPITHÉLIOMAS STADES Ib ET IIa DU COL UTÉRIN TRAITÉES PAR HYSTÉRECTOMIE RADICALE ET LYMPHADÉNECTOMIE PELVIENNE

	Nombre de patientes	Nombre de décès	Mortalité opératoire (%)
Blaikley et coll. ⁷ (1969)	257	5	1.95
Ketcham et coll. ⁸ (1971)	84	2	2.7
Mickal et coll. ⁹ (1972)	64	3	3.7
Park et coll. ¹⁰ (1973)	150	1	0.6
L'Ecuyer et coll. (1977)	60	0	0.0

TABLEAU II

TAUX DE FISTULE URÉTERO-VAGINALE RÉSULTANT DU TRAITEMENT CHIRURGICAL RADICAL DU CANCER DU COL UTÉRIN STADES Ib ET IIa

	Nombre de patientes	Nombre de fistules	Pourcentage
Averette et coll. ¹¹ (1969)	65	0	0
Blaikley et coll. ⁷ (1969)	252	10	3.89
Gitsch ¹² (1971)	272	2	0.7
Ketcham et coll. ⁸ (1971)	42	3	7.1
Mickal et coll. ⁹ (1972)	64	1	1.6
Park et coll. ¹⁰ (1973)	126	0	0
L'Ecuyer et coll. (1977)	60	4	6.6

TABLEAU III

TAUX DE SURVIE DE 5 ANS DES CANCERS DU COL STADE Ib OU IIa TRAITÉS PAR CHIRURGIE RADICALE

	Nombre de patientes	Survie	Pourcentage
Brunschwing et Barber ¹² (1966)	308	231	76
Masterton ¹⁴ (1967)	150	124	82.5
Blaikley et coll. ⁷ (1969)	161	96	50.8
Ketcham et coll. ⁸ (1971)	42	37	87
L'Ecuyer et coll. (1977)	32	27	84.4

TABLEAU IV
SURVIE À 5 ANS DES PORTEUSES DE CANCER
DU COL UTÉRIN (STADES Ib ET Iia)
TRAITÉES PAR RADIOTHÉRAPIE

	Nombre de patientes	Survie à 5 ans	Pour- centage
Kline et coll. ¹⁷ (1969)	64	47	70.5
Fletcher ¹⁶ (1971)	973	812	83.5
Dickson ¹⁵ (1972)	983	589	60

CONCLUSION

Nous vous avons présenté une série de 60 cas de cancer du col utérin (stades IB et IIA) traités par hystérectomie radicale modifiée d'après Meigs et lymphadénectomie pelvienne. Nous n'avons connu aucun décès peropératoire, et un taux de complication sérieuse d'environ 17%. Notre survie à 5 ans dans ces cas est de 84.4% ce qui est comparable aux autres séries publiées.

Nous espérons que cette approche thérapeutique sera encore améliorée parce qu'elle nous semble avantageuse pour les quatre points suivants: 1. le taux de survie et de complications à court terme est au moins équivalent à celui de la radiothérapie, 2. le nombre de complications à long terme est nettement moindre par chirurgie radicale, 3. la chirurgie radicale permet à la patiente une vie sexuelle active après traitement, beaucoup plus facilement qu'après irradiation, 4. les résidents et médecins en formation puisent dans cette modalité thérapeutique une quantité incomparable de connaissances anatomiques et techniques qui en font un instrument pédagogique de valeur.

Résumé

Soixante cas de néoplasie du col utérin ont été traités de façon primaire par chirurgie radicale à l'hôpital Saint-Luc de Montréal. Nous n'avons noté aucun décès opératoire, une morbidité sévère de 17% dont un taux de fistule urétérale de 6.7%. Le taux de survie à 5 ans est de 84.4%. Nous croyons que cette modalité thérapeutique a des avantages

certaines pour la majorité des patientes atteintes d'un cancer peu avancé du col utérin.

Summary

Sixty cases of cervical carcinoma were treated primarily by radical surgery at Saint-Luc Hospital in Montreal. No operative death has been recorded. Our morbidity is 17% including a 6.7% ureteral fistula rate. Our five year survival rate is of 84.4%. We firmly believe that this therapeutic approach has definite advantages for the majority of our patients with stage 1B and 2A cancer of the cervix.

BIBLIOGRAPHIE

1. The American College of obstetricians and gynecologists: Précis, an update in obstetrics and gynecology, McGraw Hill, p. 89, 1977.
2. Wertheim, E.: The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operative cases). *Am. J. Obst. Gynec.*, **66**: 169-232, 1912.
3. Meigs, J.V.: Carcinoma of the cervix — the Wertheim operation. *Surg. Gynec. Obst.*, **78**: 195-199, 1944.
4. Hoskins, W.J., Ford, J.H., Lutz, M.H. et Averette, H.E.: Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for the management of early invasive cancer of the cervix. *Gynec. Onco.*, **4**: 278-290, 1976.
5. Green, T.H.: Ureteral suspension for prevention of ureteral complications following radical Wertheim hysterectomy. *Obst. Gynec.*, **28**: 1-11, 1966.
6. Symmonds, R.E. et Prat, J.H.: Prevention of fistulas and lymphocysts in radical hysterectomy. Preliminary report on a new technique. *Obst. Gynec.*, **17**: 57-64, 1969.
7. Blaikley, J.B., Lederman, M. et Pollard, W.: Carcinoma of the cervix at Chelsea Hospital for women, 1935-1965. Five year and ten year results of treatment. *J. Obst. Gynec. Brit. Comm.*, **76**: 729-740, 1969.
8. Ketcham, A.S., Hoyer, R.C., Taylor, P.T., Deckers, P.J.: Radical hysterectomy and lymphadenectomy for carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*, **28**: 1272-1277, 1971.
9. Mickal, A., Torres, J.E. et Schlosser, J.V.L.: Complications of therapy for carcinoma of the cervix. *Am. J. Obst. Gynec.*, **112**: 556-565, 1972.
10. Park, R.C., Patow, W.E., Rogers, R.R. et Zimmerman, E.A.: Treatment of stage I carcinoma of the cervix. *Obst. Gynec.*, **41**: 117-122, 1973.
11. Averette, H.R., Laplatney, D.R. et Little, W.A.: Current role of radical hysterectomy as primary therapy for invasive carcinoma of the cervix. *Am. J. Obst. Gynec.*, **105**: 79-89, 1969.
12. Gitsch, E.: Prophylaxis of urologic and surgical complications resulting from radical operations for cervical carcinoma. *Int. J. Gynec. Obst.*, **9**: 91-95, 1971.
13. Brunschwig, A. et Barber, H.R.K.: Surgical treatment of carcinoma of the cervix. *Obst. Gynec.*, **27**: 21-29, 1966.
14. Masterton, J.G.: The role of surgery in the treatment of early carcinoma of the cervix. *Clin. Obst. Gynec.*, **10**: 922-939, 1967.
15. Dickson, R.J.: Late results of radium treatment of carcinoma of the cervix. *Clin. Radiol.*, **23**: 528-535, 1972.
16. Fletcher, G.H.: Cancer of the uterine cervix, January lecture. *Am. J. Roentgenol Radium Ther. Nucl.*, **111**: 225-242, 1971.
17. Kline, J.C., Schultz, A.E., Vermund, H. et Peckman, B.M.: High dose radiotherapy for carcinoma of the cervix. Method and results. *Am. J. Obst. Gynec.*, **104**: 479-484, 1969.
18. Disaia, P.J., Morrow, P.C., Townsend, D.E.: Synopsis of gynecologic oncology, Wiley, New York, pp. 66-74, 1975.
19. Rutledge, F., Boronow, R.C. et Warton, J.T.: Gynecologic oncology, Wiley, New York, pp. 68-72, 1976.
20. Abitbol, M.M. et Davenport, J.H.: The irradiated vagina. *Obst. Gynec.*, **44**: 249-256, 1974.
21. Hartman, P. et Diddle, A.W.: Vaginal stenosis following irradiation therapy for carcinoma of the cervix uteri. *Cancer*, **30**: 426-429, 1972.

MYXOEDÈME, HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE ET SELLE TURCQUE VIDE

Louis-Georges STE-MARIE¹, André LACROIX², Pierre D'AMOUR³,
Pierre MILETTE⁴, Pierre PESANT⁵ et Ronald MATTE⁶

INTRODUCTION

Malgré les nombreuses descriptions récentes de cas de « selle turcque vide »³⁻¹⁶ la pathogénèse du syndrome demeure controversée. Les travaux de Bush¹ portant sur un matériel post mortem, impliquent des anomalies du diaphragme sellaire. Lors de 788 autopsies chez des sujets sans antécédents de pathologie hypophysaire, l'auteur décrit une très grande variation dans la morphologie des diaphragmes, ne retrouvant qu'un vestige d'anneau dans 21.5% des cas et une description anatomopathologique de « selle vide » dans 5.5% des cas. Plus récemment, Bergland² rapporte une extension de l'espace sous arachnoïdien dans la selle turcque dans plus de 20% de 255 autopsies. Cependant aucune corrélation n'a été faite entre ces études et la description clinique de la selle vide généralement acceptée, soit, la présence d'air dans la selle retrouvée lors d'un pneumoencéphalogramme. De façon spéculative on a impliqué dans la pathogénèse du syndrome, les anomalies du diaphragme, l'augmentation de pression du liquide céphalorachidien, et, la dégénérescence d'une masse intra-sellaire. Le syndrome est dit primaire, lorsque la selle vide est retrouvée en absence de chirurgie ou d'irradiation hypophysaire faites antérieurement au PEG, et secondaire, lorsqu'il y a eu précédemment manipulation hypophysaire. La selle vide n'a été rapportée que rarement avec des selles de volume normal^{3, 4} mais est rapportée dans 9%⁵ à 38%⁶ des cas de grosses selles. Aucune étude ne permet cependant d'en préciser la fréquence exacte, autant chez les selles normales que pathologiques.

La présentation clinique des cas rapportés est variée. Cependant on retrouve très fréquemment la description d'une femme d'âge moyen, hypertendue, obèse, et accusant des céphalées³⁻⁹. Exceptionnellement on décrit des modifications des champs visuels^{7, 10} et dans au moins 17 cas une rhinorrhée non traumatique du liquide céphalorachidien^{3, 9, 17}.

D'un point de vue endocrinien, les symptômes et signes cliniques sont généralement absents ; de rares cas de panhypopituitarisme³, d'acromégalie^{3, 11, 12} d'hypogonadisme hypogonadotrope^{4, 13} de syndrome de Cushing¹⁴ de virilisation¹⁵ et d'aménorrhée galactorrhée¹⁶ sont rapportés. Cependant l'évaluation biologique et les tests dynamiques endocriniens démontrent dans 16 à 60% des cas des anomalies sans répercussion clinique. Les hormones impliquées sont, l'hormone de croissance^{3, 5, 6, 9}, les gonadotrophines^{3, 4, 9} la prolactine^{6, 16, 18}, l'ACTH^{5, 9} et la TSH^{3, 18}.

Nous rapportons ici deux cas de selle vide, retrouvés chez des malades s'étant présentés l'un avec un tableau de myxoedème de longue date, l'autre avec une symptomatologie d'hypogonadisme.

MÉTHODES

L'hormone de croissance (HGH)²⁸, la TSH²⁹, la FSH³⁰, la LH³¹ et la prolactine³² ont été mesurés par dosage radioimmunologique. Les échantillons de sang ont été recueillis à l'aide d'un cathéter intra-veineux laissé en place au cours des tests dynamiques.

Observation 1

F.F., jeune homme de 29 ans nous est référé en février 1976 pour un tableau de myxoedème profond. Il était connu porteur d'un goitre dès l'âge de 3 ans et subit à 5 1/2 ans une thyroïdectomie partielle. Par la suite il prit de façon plus ou moins adéquate une thérapie de remplacement thyroïdienne et cessa de lui-même toute médication à l'âge de 15 ans.

Il accuse de longue date de l'asthénie, une sécheresse marquée de la peau et des cheveux, une somnolence, une légère frilosité, une dyspnée d'effort modérée et des paresthésies nocturnes à l'avant-bras. Il présente de plus un retard de croissance depuis l'enfance avec une puberté retardée vers l'âge de 17 ans. Absence de céphalée ou de trouble visuel.

¹ Résident I, Hôpital St-Luc, Montréal.

² Research fellow, Nashville, U.S.A.

³ Adjoint de recherche, Hôpital St-Luc, Montréal.

⁴ Neuroradiologiste, Hôpital St-Luc, Montréal.

⁵ Professeur agrégé Université de Montréal, chef du département de médecine, Hôpital St-Luc, Montréal.

⁶ Professeur agrégé Université de Montréal, chef du service d'endocrinologie, Hôpital St-Luc, Montréal.

Demandes de tirés à part: au docteur Ronald Matte, Hôpital St-Luc, 1058, St-Denis, Montréal, Qué.

Son développement intellectuel semble avoir été normal et il travaille comme commis dans un journal. L'histoire familiale révèle que ses deux soeurs et un frère sont aussi porteurs d'un goître. Nous avons précédemment posé un diagnostic de goître familial par défaut d'organification chez l'une de ses soeurs investiguée par nous.

L'examen démontre un patient nain, trapu: taille 148 cm., envergure 139 cm., segment sup. 81 cm., segment inf. 67 cm., Le visage est bouffi avec infiltration périorbitaire marquée, le nez est large et aplati, les dents courtes et écartées. Au niveau du cou on note la cicatrice de thyroïdectomie et la thyroïde est non palpable. La peau et les cheveux sont très secs. Une petite hernie ombilicale est présente. Il n'a pas de poils axillaires, peu de barbe, pas de gynécomastie. Les poils pubiens et le pénis sont normaux mais les testicules sont augmentés de volume à 6 cm. de diamètre.

L'évaluation confirme alors l'hypothyroïdie par trouble de l'organification. Les valeurs de T^3U , T^4 , FTI, T^3RIA sont très abaissées et la TSH très élevée (Tableau I). La captation à l' I^{131} à 24 heures est de 17.2% avec un lobe droit légèrement augmenté de volume et une absence de lobe gauche. Un lavage au perchlorate fait passer la captation de 8.9% à la 3e heure à 2.8% à la 5e heure. Les anticorps anti-thyroidiens sont négatifs. Un test dynamique avec LH-RH, TRH et insuline (Tableau II) provoque une réponse exagérée de TSH, une réponse normale du cortisol, de la LH et de la testérotone, et, une réponse subnormale de l'hormone de croissance. La FSH reste élevée à tous les temps.

Une radiographie du crâne démontre une selle augmentée de volume. Un pneumo-encéphalogramme est alors pratiqué qui révèle une pénétration d'air dans la selle turcique avec une quantité exagérée de tissu au niveau de la portion inférieure de la selle (Fig. 1).



Fig. 1 — Coupe tomographique de la selle turcique dans le plan sagittal lors du P.E.G.. Il y a pénétration d'air dans la selle turcique mais le volume de l'hypophyse est exagéré suggérant une tumeur partiellement nécrosée.

Une étude des champs visuels révèle une ébauche de contraction en supérieur, temporal des deux yeux.

Le malade fut traité avec synthroid 0.1 mg. die pour 1 mois puis 0.2 mg. die.

Il se plaignit alors de céphalées frontales intenses et de douleurs articulaires qui durèrent pendant 3 mois. À cause de ces céphalées et d'intolérance à la chaleur la dose de synthroid fut établie à 0.15 die à partir de la 6e semaine. Sous thérapie, les signes et symptômes de myxoedème s'estompèrent rapidement, et les testicules régressèrent à un volume normal. Un an après la thérapie la radiographie de la selle

TABLEAU I (Cas clinique I)

BILAN THYROÏDIEN

Normales	$T^3U\%$ (35-45)	$T^4ug\%$ (4.5-11.5)	FTI (1.58-5.11)	T^3RIA ng% (75-220)	TSH uU/ml (2-12)
Avant traitement	29.3	0.4	0.11	7.0	858
2 mois synthroid 0.15	43.4	6.9	2.99	195	13.8
3 mois synthroid 0.15	40.6	6.9	2.80	120	8.2
8 mois synthroid 0.15	41.0	7.3	2.99	95	>100

TABLEAU II (Cas clinique I)

TRH 200 ug I.V. — LH-RH 100 ug IV. — Insuline Toronto 0.1 un/kg

	Avant thérapie			Après 2 mois de synthroid 0.2	
	Normale	Valeur minimale	Valeur maximale	Valeur minimale	Valeur maximale
TSH uU/ml	(2-12)	800	7400	4.2	12.4
Prolactine ng/ml	(3-30)	21	46	7	14
Cortisol ug%	(8-12)	4.3	8.3	9.2	17.7
H.G.H. ng/ml	(0-10)	0.3	3.90	5.1	8.55
FSH uUI/ml	(8-25)	97.0	102.0	9.8	11.0
LHuUI/ml	(3-8)	<2.5	10	4.2	16.4
Testostérotone ng%	(300-1000)	300	345	—	—

reste inchangée. Des bilans thyroïdiens faits à des intervalles réguliers montrent une normalisation des taux d'hormone thyroïdienne, mais une valeur anormalement haute de TSH est retrouvée au 8e mois (Tableau I) et un test à la TRH pratiqué après 12 mois de traitement provoqua une réponse anormalement élevée de la TSH (Tableau III).

TABLEAU III (Cas clinique I)

TRH 200 ug I.V.

TSH	Avant thérapie	Après 2 mois Synthroid 0.15	Après 12 mois Synthroid 0.15
Min.	0'	800	<1
	30'	3300	182
	60'	7400	91
	120'	2000	27.5

Observation 2

Y.G. Jeune homme de 35 ans nous est référé par son urologue après qu'une biopsie testiculaire pratiquée pour infertilité eut démontré des signes d'atrophie secondaire. Sa puberté fut normale vers 14 ans avec une pilosité qui ne fut jamais importante. Marié depuis 8 ans et n'utilisant aucune méthode contraceptive, le couple demeurait infertile. Depuis 5 ans le patient avait noté une baisse graduelle du volume de l'éjaculat jusqu'à une quantité quasi nulle. De plus il avait remarqué une diminution progressive des testicules. Sa libido demeurait normale. Il n'avait développé ni gynécomastie ni troubles visuels, ni céphalée. Son odorat était normal. Depuis quelques années il avait noté que sa peau était plus pâle et qu'il devenait moins bronzé malgré une exposition prolongée au soleil. Le reste de l'histoire personnelle de même que l'histoire familiale étaient non contributifs.

L'examen révélait un homme de 1.72 mètre, sans eunuchoïdisme, avec une musculature peu développée et une

légère obésité de type préjuvénile. Il présentait de fines rides périorbitaires et péri-buccales. La thyroïde était normale. La pilosité était peu développée, les poils pubiens de distribution triangulaire. Le pénis était normal mais les testicules légèrement diminués de volume, le droit mesurant 4 x 2.5 cm. et le gauche 3.4 x 2.0 cm.. Les champs visuels étaient normaux. Un diagnostic d'hypogonadisme fut alors posé sans atteinte clinique des autres fonctions hormonales.

L'évaluation biologique démontra des valeurs diminuées de FSH et de testostérone alors que la LH était à la limite inférieure de la normale (Tableau IVa). Le bilan thyroïdien de base ainsi qu'un test au TRH confirmèrent l'euthyroïdie (Tableau IVa,b). La réponse de la prolactine était normale. Le cortisol montrait une variation diurne normale. Cependant deux hypoglycémies à l'insuline ne provoquèrent pas d'augmentation du cortisol malgré une chute significative de la glycémie. Un test au métopyrone provoqua une augmentation subnormale du composé S qui passa de < 1 à 2. La réponse de l'hormone de croissance à l'hypoglycémie fut considérée comme inadéquate. La radiographie du crâne montrait une selle augmentée de volume en forme de bœuf. On découvrit au pneumo-encéphalogramme la présence d'air dans la selle avec une petite hernie de la circonvolution fronto-orbitaire médiane.

DISCUSSION I

Notre patient F.F. présente un myxoedème de longue date par trouble de l'organification congénitale et familiale. Étant donné son quotient intellectuel normal on peut conclure que l'hypothyroïdie n'était pas présente dans sa prime enfance. La thyroïdectomie pratiquée à 5 ans a probablement été un facteur participant nécessaire au développement du myxoedème car le nanisme et l'anomalie des dents sont des arguments pour la présence d'hypothyroïdie dans l'enfance. Il est probable que la thérapie de remplacement fut inadéquate.

TABLEAU IV (Cas clinique II)

A) Valeurs de base:

	FSH uUI/ml (5-25)	LH uUI/ml (6-30)	T. ng/% (230-1000)	T ³ U% (35-45)	T ⁴ ug% (4.5-11.5)	T ³ RIA ng% (75-220)	TSH uU/ml (2-12)	Cortisol 8 hres	ug% 16 hres
Normale	2.3	8.0	55	41.8	5.8	125	2.85	9.9	4.1
	2.6	8.5	70						
	3.4	10.5							

B) Tests dynamiques:

TRH 200 ug I.V.
Insuline 0.1 U/kg I.V.

	Normale	0 min.	5 min.	30 min.	60 min.	90 min.	
TSH uU/ml	2-12	1	4.35	9.0	6.25	5.4	
Prolactine ng/ml	3-30	1.8	35	38	31	23	
Cortisol ug%	8-12	1 ^{er} test 2 ^e test	11.0 14.0	7.3 —	7.3 9.7	11.8 16.9	8.5 10.0
HGH ng/ml	0-10	1 ^{er} test 2 ^e test	8.8 6.0	8.1 —	11.7 6.0	8.7 6.6	8.4 6.9

Les grosses selles turciques sont fréquemment retrouvés dans l'hypothyroïdie primaire¹⁹. Il peut s'agir soit d'une hyperplasie des cellules à TSH, soit de leur transformation adénomateuse^{20, 21}. On sait que chez la souris la thyroïdectomie induit des tumeurs hypophysaires^{22, 23}.

Quant à la présence d'une selle turcique vide, peu de cas sont retrouvés dans la littérature^{24, 25} mais il faut dire que les PEG chez les patients hypothyroïdiens n'ont été faits qu'exceptionnellement. Chez notre patient, les taux de TSH à 100 retrouvés au 8e mois de thérapie alors que les T³U, T⁴ et T³RIA plasmatiques sont normales, la réponse supra normale à la TRH notée au 12e mois de thérapie, semblent représenter une relation anormale entre l'hormone thyroïdienne circulante et la dynamique de la TSH au niveau hypothalamo-hypophysaire. Cette relation anormale, le fait que le tissu intrasellaire soit surabondant malgré la présence d'air et l'atteinte partielle des champs visuels, pourraient être des arguments en faveur d'une tumeur à TSH.

Un des frères du patient avait lui aussi subi une thyroïdectomie partielle en bas âge. Il n'a pas eu de thérapie de remplacement, n'a pas développé d'hypothyroïdie mais a noté une récurrence rapide et importante de son goût. L'absence d'une telle hyperplasie compensatrice du moignon restant chez notre patient F.F. soulève la possibilité d'une TSH immunologiquement mesurable mais biologiquement peu active. Cette hypothèse est à l'étude. Si elle était confirmée ce serait évidemment un argument de taille pour la présence d'une tumeur.

Quant à la pathogénèse de la selle vide chez notre patient on peut évoquer l'anomalie du diaphragme (rôle de l'hypothyroïdie précoce?) et la nécrose partielle d'une hypophyse hyperplasiée ou adénomateuse. Nous n'avons aucun argument pour évoquer une augmentation de pression du liquide céphalo-rachidien dans l'hypothyroïdie.

Enfin notre patient présentait de gros testicules et des taux élevés de FSH, revenant tous deux à la normale après correction du myxoedème. L'augmentation de la FSH est fréquente en présence d'hypothyroïdie primaire et cette élévation fait évoquer la présence d'une lésion tubulaire sélective²⁶. De rares biopsies testiculaires faites chez des sujets hypothyroïdiens démontrent une augmentation de croissance des tubules²⁷.

DISCUSSION II

Notre deuxième malade Y.G. présente sur un plan clinique et biologique un tableau d'hypogonadisme hypogonadotrope. Cet hypogonadisme s'est développé après la puberté.

La seule autre manifestation clinique d'un autre déficit hypophysaire peut être la diminution de la pigmentation cutanée impliquant l'ACTH et ou la MSH.

Sur un plan biologique par contre on retrouve une variation diurne normale du cortisol mais une réponse anormale du cortisol et de l'hormone de croissance à l'hypoglycémie et une réponse anormale du composé S lors de la stimulation à la métopyrone. Comme noté précédemment, les anomalies biologiques en absence de répercussion clinique sont fréquentes dans le syndrome de la selle vide.

Nous pratiquerons prochainement une perfusion de LH-RH afin de préciser si la déficience en gonadotrophines est d'origine hypophysaire ou hypothalamique.

DISCUSSION III

Ces deux cas ont comme particularité d'une part de s'être présentés avec un syndrome clinique endocrinien. D'autre part les manifestations cliniques ont été acquises dans le temps. Cette dernière particularité peut être évoquée pour dire que le syndrome de la selle vide est du moins dans ces cas un phénomène acquis, ne niant pas pour autant un prérequis peut-être nécessaire soit une anomalie congénitale du diaphragme.

Résumé

Une selle turcique vide a été retrouvée chez deux malades s'étant présentés avec un syndrome endocrinien clinique, soit, un cas d'hypogonadisme hypogonadotrope post pubertaire et un cas de myxoedème par trouble de l'organification de l'iode. Dans les deux cas la selle turcique vide semble avoir été un phénomène acquis. Les taux élevés de TSH, sa freination incomplète par la levothyroxine, et la présence d'une grosse hypophyse malgré la présence d'air dans la selle, suggèrent chez le cas de myxoedème la possibilité d'une tumeur à TSH.

Summary:

One empty sella was found on two patients, one suffering of hypogonadotropic hypogonadism, the other of long standing myxoedema. In these two cases the empty sella seems to have been an acquired phenomena. The high levels of TSH, the abnormal feed back after levothyroxine therapy and the presence of a big pituitary in spite of the presence of air in the sella, suggest in the case of myxoedema the possibility of a tumor secreting TSH.

BIBLIOGRAPHIE

1. Busch, W.: Die morphologie der Sella Turcica und ihre Beziehungen zur Hypophyse. *Arch Pathol. Anat.*, 320: 437-458, 1951.
2. Bergland, R.M., Ray, B.S. et Torack, R.M.: Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 hormon autopsy cases. *J. Neurosurg.*, 28: 93, 1968.

3. Neelon, F.A., Coree, J.A. et Lebovitz, H.E.: The primary empty sella. Clinical and radiographic characteristics and endocrine function. *Medicine (Baltimore)*, **52**: 73, 1973.
4. Caplan, R.H. et Dobben, C.D.: Endocrine studies in patients with the "empty sella syndrome". *Arch. Int. Med.*, **123**: 611, 1969.
5. Faglia, C., Ambrosi, B., Beck-Peccoz, P. et coll.: Disorder of growth hormone and corticotropin regulation in patients with empty sella. *J. Neurosurg.*, **38**: 59, 1973.
6. Weisberg, L.A., Zimmerman, E.A. et Franz, A.C.: Diagnosis and evaluation of patients with an enlarged sella turcica. *Am. J. Med.*, **61**: 590-596, 1976.
7. Berke, J.P., Buxton, L.B. et Kokmen, E.: The "empty" sella. *Neurol.*, **25**: 1137-1143, 1975.
8. Hodgson, S.F., Randall, R.V., Holman, C.B. et coll.: Empty sella syndrome. *Med. Clin. North Am.*, **56**: 897, 1972.
9. Brisman, L., Hughes, J.E.O. et Holub, D.A.: Endocrine function in nineteen patients with empty sella syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **34**: 570, 1972.
10. Buckman, M.T., Husain, M., Carlow, T.J. et Peake, C.T.: Primary empty sella syndrome with visual field defects. *Am. J. Med.*, **61**: 124, 1976.
11. Verdy, M., Lalonde, J.L., Durivage, J., Chrétien, M. et Nouh, E.: Acromégalie et selle turcique vide. *Un. Méd. Can.*, **104**(2): 249, 1975.
12. Login, I. et Santen, R.J.: Empty sella syndrome. *Arch. Intern. Med.*, **135**: 1519, 1975.
13. Thomas, H.M., Lufkin, E.G. et Ellis, G.J.: Hypogonadotropism and empty sella, improvement in 2 cases treated with clomiphene citrate. *Fertil Steril.*, **24**: 252, 1973.
14. Gangluly, A., Stanchfield, J.B., Roberts, T.S., West, C.D. et Tyler, F.H.: Cushing's syndrome in a patient with an empty sella turcica and a microadenoma of the adenohypophysis. *Am. J. Med.*, **60**: 306, 1976.
15. Shore, R.N., DeCherney, A.H., Stein, K.M. et Heaton, C.L.: The empty sella syndrome. Virilization in a 59 year old woman. *J.A.M.A.*, **227**: 69-70, 1974.
16. Hsu, R.H., Shapiro, J.R., Tyson, J.E., Leddy A.L. et Paz Guevara, A.T.: "Hyperprolactinemia associated with empty sella syndrome". *J.A.M.A.*, **235**(8): 2002, 1976.
17. Weisberg, L.A., Housepian, E.M. et coll.: Empty sella syndrome as a complication of benign intracranial hypertension. *J. Neurosurg.*, **43**: 177, 1975.
18. Ridgway, E.C., Kourides, I.A., Kliman, B., Bigos, T. et Maloof, F.: Thyrotropin and prolactin pituitary reserve in the "empty sella syndrome". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **41**: 968, 1975.
19. Yamada, T., Tsukui, T., Ikejiri, K. et coll.: "Volume of Sella Turcica in normal subjects and patients with primary hypothyroidism and hyperthyroidism". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **42**: 817, 1976.
20. Justin-Besançon, L. et coll.: "A case of congenital myxoedema with hypophyséal adenoma". *San. Hop. Paris*, **35**: 177-186, 1959.
21. Audier, M. et coll.: "Primary myxoedema with secondary pituitary tumor and coronaritis". *Mors. Med.*, **100**: 131-136, 1963.
22. Moore, G.E., Brackney, E.L. et Bock, F.G.: "Production of pituitary tumors in mice by chronic administration of a thiouracil derivative". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **82**: 643-645, 1953.
23. Furth, J., Dent, N.N., Burnett, W.T. et Gadsden, E.L.: "The mechanism of induction and the characteristics of pituitary tumors induced by thyroidectomy". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **15**: 81-97, 1955.
24. Lawrence, A.M., Wilber, J.F. et Hogen, T.C.: "The pituitary and primary hypothyroidism". *Arch. Intern. Med.*, **132**: 327, 1973.
25. Vagenakis, A.G., Dole, K. et Braverman, E.: "Pituitary enlargement, pituitary failure and primary hypothyroidism". *Ann. Int. Med.*, **85**: 195-198, 1976.
26. Matte, R.: Étude comparative entre l'histologie du testicule et l'excrétion urinaire FSH-LH. Communication du 44^e congrès annuel du Collège Royal du Canada, Winnipeg, 1974.
27. Barnes, N.D., Hayles, A.B. et Regan, R.J.: "Sexual maturation in juvenile hypothyroidism". *Mayo Clin. Proceed.*, **48**: 849, 1973.
28. Friesen, H., Guyda, H. et Hardy, J.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **31**: 611, 1970.
29. Odell, W.D., Wilber, J.F. et Paul, W.E.: Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **25**: 1179, 1965.
30. Faiman, C. et Ryan, R.J.: Radioimmunoassay for human follicle stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **27**: 444, 1967.
31. Faiman, C. et Ryan, R.J.: Radioimmunoassay for human luteinizing hormone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **125**: 1130, 1967.
32. Friesen, H., Guyda, H. et Hwang, P.: *Nature (New Biol.)*, **232**: 19, 1971.

rhumatologie

À PROPOS D'UNE CONNECTIVITE D'EMPIÈTEMENT

Murat KALUDI, F.R.C.P.(C)¹, Claude BLONDIN, F.R.C.P.(C)²,
Louis R. DUFRESNE, F.R.C.P.(C)³, Jean CÔTÉ, D.C.P.⁴ et A. DUMONT⁵

Depuis que Klemperer, Pollack et Baehn, sous le terme de collagénose, ont englobé la sclérodémie, le lupus érythémateux disséminé et la dermatomyosite, on s'est rendu compte qu'il devait y être incorporé d'autres affections qui leur sont apparentées cliniquement, telles l'arthrite rhumatoïde et la périartérite noueuse. Leur parenté, demeurant très nuancée, a incité de nombreux auteurs à adopter le vocable de connectivite, pour les désigner.

Toutefois, ceci ne suggère aucune étiologie commune, n'impose aucune servitude filiale et par sur-

croît ne ferme pas complètement la barrière à d'autres maladies susceptibles d'y figurer un jour. Il en est ainsi des connectivites d'empiètement dont le prototype est le syndrome de Sharp, désigné dans la littérature sous le sigle de MCTD (mixed connective tissue diseases). Rappelons que cette entité est caractérisée par la présence de certains traits du lupus érythémateux disséminé, de la sclérodémie et des polymyosites-dermatomyosites, mais qu'il a sa propre identité composée d'un taux élevé d'anticorps antigéniques nucléaires « extractibles », les ENA (extractable nuclear antigen), de la réponse favorable aux corticoïdes et d'un bon pronostic.

Or, du point de vue clinique, toutes ces affections demeurent distinctes, même si les unes et les autres arrivent à des processus d'empiètement irréversibles. Grosso modo, la dermatomyosite et la sclérodémie sont dominées par les atteintes cutanées, tandis que

¹ Service de rhumatologie, hôpital Saint-Luc.

² Service de rhumatologie, hôpital Saint-Luc.

³ Service de néphrologie, hôpital Saint-Luc.

⁴ Service d'anatomie pathologique, hôpital Saint-Luc.

⁵ Service d'anatomie pathologique, hôpital Saint-Luc.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Murat Kaludi, Hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal H2X 3J4.

le phénomène de Raynaud s'installe un peu partout. Quant à la myosite, tout en étant notée électivement où dans beaucoup de ces maladies, elle concerne davantage la dermatomyosite, les polymyosites, l'arthrite rhumatoïde et d'une manière parcellaire et particulière la sclérodermie. L'atteinte œsophagienne fait également partie du tableau clinique, sauf quand elle a trait au lupus érythémateux. Enfin, la vascularite aiguë, si commune dans l'arthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux, demeure rare dans la sclérodermie de l'adulte. En dernier lieu, la réponse aux corticoïdes a été avancée comme argument distinctif; elle permet une amélioration de la dermatomyosite et elle se solde par la guérison des polymyosites et surtout du syndrome de Sharp, abstraction faite du peu de recul de temps dans ce dernier. Par contre son action est nulle dans la sclérodermie.

Observation :

Malade, âgée de 36 ans, sans passé médico-chirurgical notoire, admise d'urgence au mois de mai 1976, pour amaigrissement de 35 livres en trois mois, faiblesse musculaire accusée et à prédominance rhizomélique, poussées thermiques vespérales, manque d'appétit et une arthropathie inflammatoire douloureuse, intermittente, localisée aux grosses articulations: genoux, cheville droite et épaule gauche. L'hyperthermie qui a fait son apparition, il y a trois mois, a été attribuée à une pharyngite à répétition.

À l'examen, deux ordres de phénomènes cliniques dominent le tableau: la faiblesse musculaire et les manifestations cutanées. La première est de type proximal et atteint les ceintures scapulo-cervicales et lombaires. Elle est sévère et impressionnante à la fois; la malade, étendue dans son lit, se sent dans l'impossibilité de se redresser ou de se retourner sans l'aide de quelqu'un. Ce sont surtout les mouvements de flexion des cuisses sur le bassin, du bassin sur le tronc et l'élevation des bras à l'horizontale ainsi que les mouvements de flexion-extension-rotation du cou sur la charnière vertébrale qui sont le plus compromis. Les masses musculaires semblent réduites dans leur volume, mais il n'y a pas de fonte dans le sens propre. Elles sont douloureuses à la palpation profonde et dépourvues de rétraction. Les réflexes ostéo-tendineux, aux quatre membres, sont conservés; il en est de même des réflexes idio-musculaires. Au niveau du visage une forte exophtalmie attire l'attention. Elle existe depuis des années et elle a fait l'objet d'investigations spéciales de la part de son médecin. Enfin, on remarque la présence d'un érythème de teinte rose violacé sur les pommettes, squameux sur le front et en nappes séparées sur les joues. Dans la région sous-orbitaire, l'œdème est manifeste. Cet érythème atteint également la face dorsale des deux mains, des coudes et du genou gauche. Au niveau des mains, il englobe en bandes verticales, les 2^e et 3^e métacarpiens. Aucun phénomène concomitant, tel que prurit ou éruption vésiculaire. Le genou droit est le siège d'une éruption inflammatoire dominée par la rougeur, la chaleur et la douleur à la mobilisation de l'articulation. Ailleurs, la mobilisation des articulations s'effectue activement et passivement avec aisance. Le système nerveux est normal; les muscles intrinsèques et extrinsèques des yeux, les réflexes photomoteurs, le fond d'œil, les nerfs crâniens,

la force musculaire segmentaire et les réflexes ostéo-tendineux l'attestent. Le rythme cardiaque est sinusal, régulier, le choc apexien se situe au 5^e espace intercostal et il est médio-claviculaire. La T.A. est de 135/70, les artères palpables sont animées de battements physiologiques et le système veineux est sans perturbation de retour. Les menstruations sont régulières, survenant tous les 29 jours avec une durée de 4-5 jours et sans dysménorrhée. Les systèmes digestif et urinaire sont sans particularités.

Les analyses montrent: hémogramme normal; Westergren: 23-29-27; urines normales; Na: 140 mE/L; K: 4,2 mE/L; Cl: 102 mE/L; urée sanguine: 35; antistreptolysines "O": 62; RA test: négatif; C'3: 34; C'4: 41,6. Cellules L.E.: absentes à trois reprises; électrophorèse des protéines: albumine: 63, alpha 1:3,51, alpha 2: 2,6, bêta: 7,62, gamma: 18,75, anticorps antinucléaires: 1/1280, de type moucheté à une seule occasion; anticorps antimuscles lisses, antilysozymiaux et antithyroïdiens: absents. Lipides: normaux; leucine aminopeptidase: 120; SGPT: 450, 369-220-190; LGH: 380; aldolase: 680 (hôpital Notre-Dame); CPK: 1840-1596-715-665-600-120-80-45; créatine sanguine et créatinine sans particularité. Radiographies: tube digestif en entier, poumon, pyélographie, vésicule biliaire, série rhumatoïde: sans modifications pathologiques; ECG: normal. Laparoscopie pratiquée par le service de gynécologie: intégrité des ovaires. La biopsie musculaire pratiquée par le docteur P. Franchebois, met en évidence une dégénérescence des fibres musculaires avec vacuolisation, des signes de régénérescence caractérisée par la basophilie sarcolemmique, la présence de nucléoles proéminents, l'infiltration interstitielle lymphocyto-plasmocytaire et une fibrose discrète allant de pair avec une certaine modification de la dimension des fibres. L'électromyographie se caractérise par l'extrême irritabilité des fibres musculaires et par le recrutement exagéré d'unités motrices de faible amplitude, de courte durée et polyphasiques à allure pseudo-myotonique (deltoïde, biceps, quadriceps et jambier antérieur droit).

Devant ce tableau de dermatomyosite, la malade est soumise à la corticothérapie à la dose de 60 mg par jour qu'on diminue progressivement par paliers successifs, au fur et à mesure que les enzymes reviennent à la normale, pour atteindre la dose d'entretien de 25 mg au bout de quatre mois. À cause des perturbations d'ordre social qui sévissent dans les hôpitaux, la malade est confiée à son médecin de famille.

Le 19 octobre, la malade est admise de nouveau à l'hôpital pour une hypertension artérielle sévère, découverte fortuitement par son médecin, au cours d'un examen de surveillance. De plus, la patiente accuse une certaine diminution de l'acuité visuelle. À l'examen, l'état des appareils musculaire et articulaire est très amélioré; la malade a repris 24 lb. et les mouvements au niveau des membres sont devenus normaux. La T.A. est de 280/140, le rythme cardiaque demeure régulier, sinusal, mais accéléré et à un moment donné un médecin résident a l'occasion de constater la présence d'un bruit de galop systolique. Le troisième jour de l'hospitalisa-

tion se produit un décollement rétinien bilatéral, reconnu par l'interne de garde et confirmé par l'ophtalmologiste. Le bilan des électrolytes, de la formule sanguine, de l'analyse des urines, du dosage des enzymes, de la créatinine sérique, des tests sérologiques et immunologiques et des radiographies du tube digestif, de l'appareil rénal et l'artériographie rénale, demeure normal. Un cocktail d'hypotenseurs est administré, mais ses effets présentent une pente transitoire d'amélioration. Vers le 24^e jour de l'hospitalisation, la glycémie monte à 161 pour atteindre le chiffre de 250, au bout de huit jours. Des signes d'insuffisance rénale, sous forme d'urée sanguine allant de 170 à 338, de créatinine sérique — de 3.1 à 8.2 — et de protéinurie, font leur apparition. Le potassium sanguin demeure à 3,9 mE/L et l'œdème de stase aux lombes et au niveau du parenchyme pulmonaire complètent le tableau. La malade est confiée au service de néphrologie (docteur L. Dufresne) et des séances de dialyses péritonéales sont entreprises, permettant une biopsie rénale à ciel ouvert, le 23 novembre (docteur J.P. Perreault). L'état de la malade s'améliore et le 18 décembre, elle est adressée à un autre hôpital pour transplantation rénale.

L'étude microscopique montre la présence de faisceaux musculaires bien conservés, sans signe de dégénérescence et inflammatoire et au niveau de la peau, le derme est le siège de faisceaux collagènes hypertrophiques, sclérotiques et rapprochés les uns des autres. La réaction inflammatoire est minime, les glandes sébacées manquent et les glandes sudoripares, atrophiées, reposent dans le collagène et non à la jonction avec l'hypoderme.

Les glomérules, en général, sont hyalinisés, avec par endroits des zones de nécrose fibrinoïde et peu cellulaires et par endroits des épaisissements en foyers de la membrane basale. Les artères interlobulaires montrent un épaissement œdémateux de l'intima, les noyaux étant souvent disposés en couches circulaires et stratifiées et la lumière du vaisseau n'étant que virtuelle. Dans certaines zones les tubes sont atrophiés et dans d'autres on note la présence d'une substance rougeâtre pseudo-colloïde. Au niveau de l'intima des vaisseaux interlobulaires on retrouve des amas de substance ayant les affinités tinctoriales des mucopolysaccharides. Certains glomérules sont encombrés de croissants avec hyperplasie des cellules épithéliales de la capsule de Bowman (Fig. 1 - 2) (docteur J. Côté).

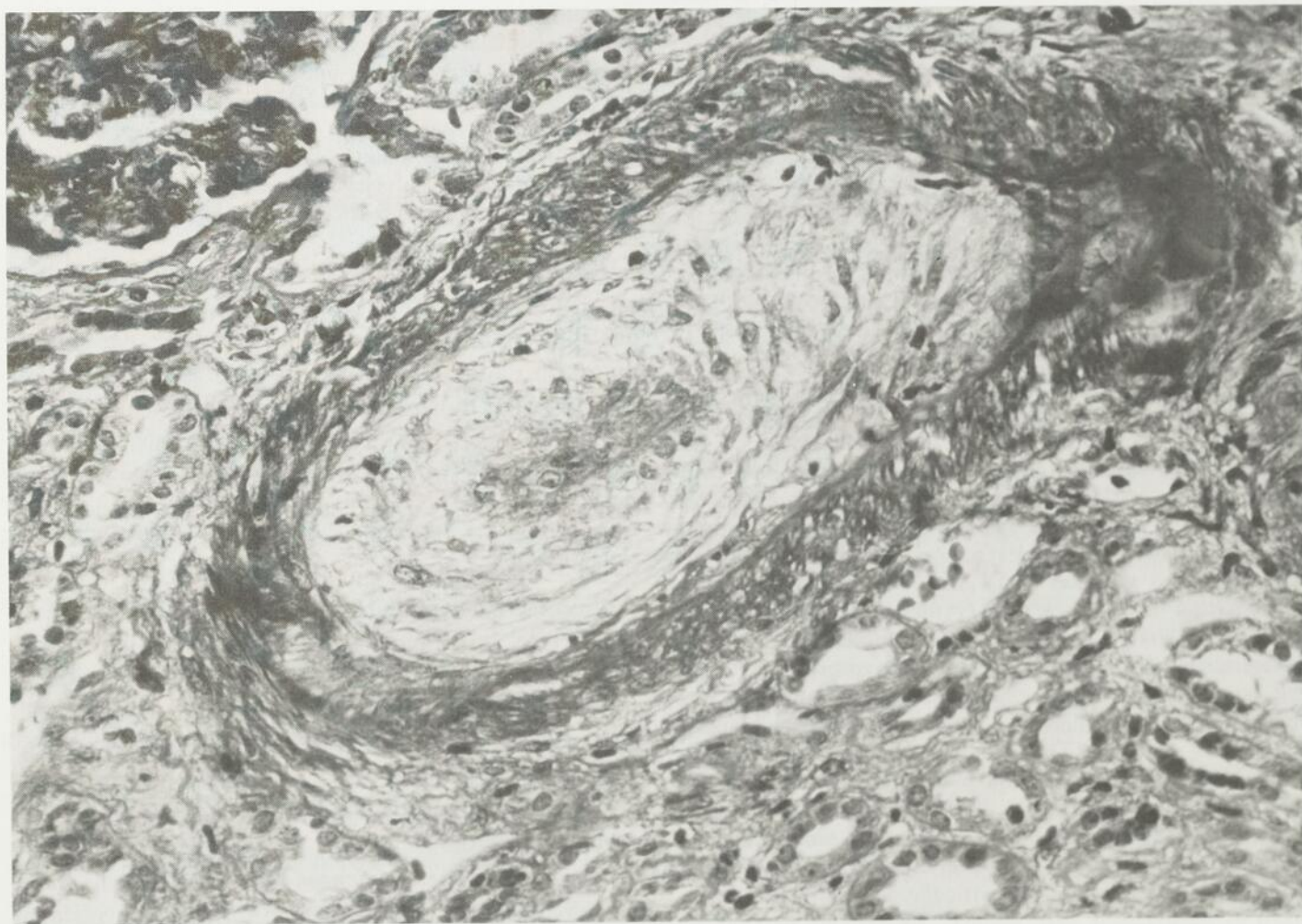


Fig. 1 — Artère interlobulaire montrant un épaissement de l'intima de type mucineux, mais lâche avec dépôts concentriques de fibres collagènes. — HES X 400.

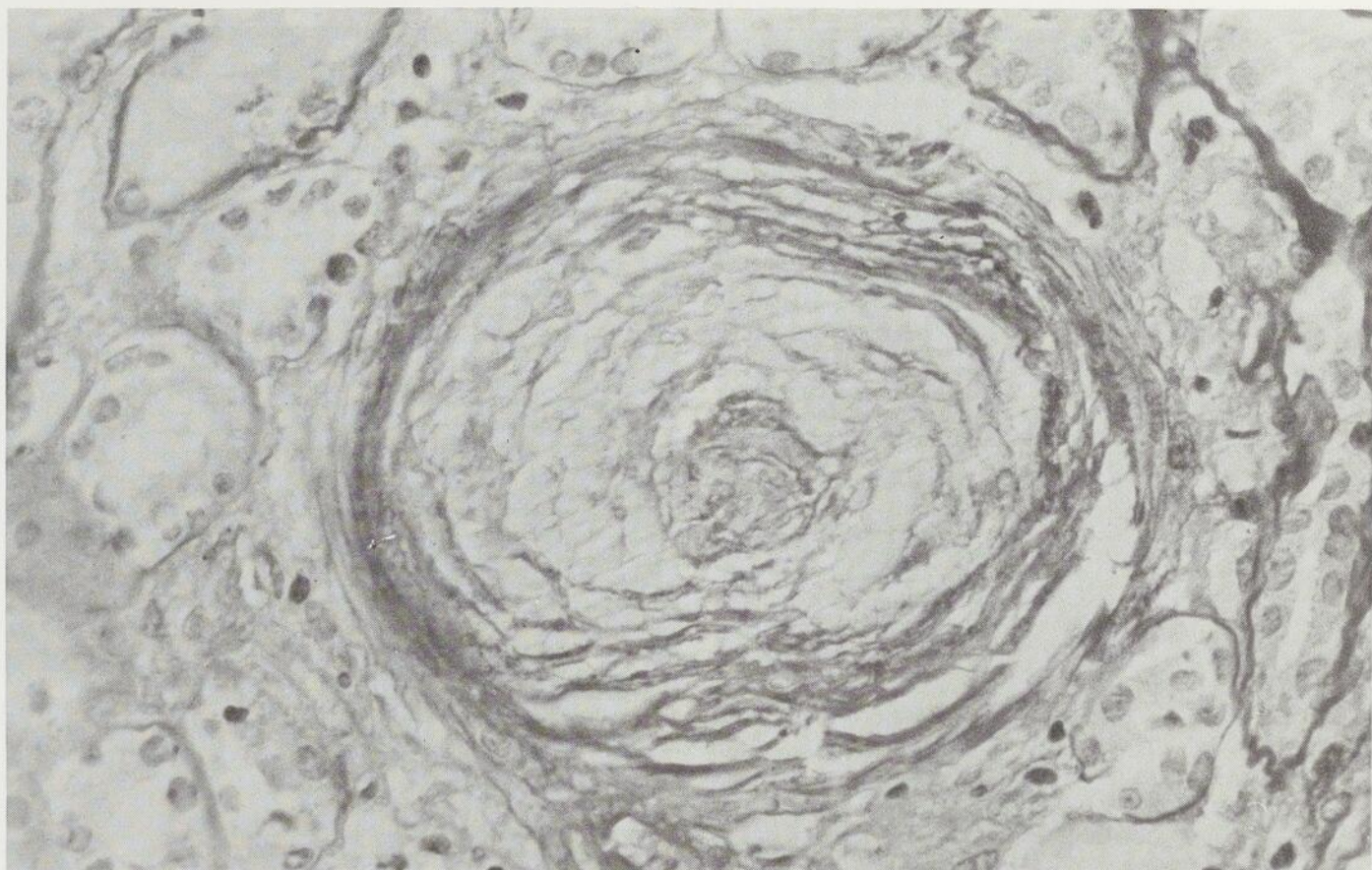


Fig. 2 — Artère interlobulaire montrant un épaississement de l'intima de type mucineux lâche et réduction importante du calibre de la lumière. — HES X 400 (docteur J. Côté).

L'étude au microscope électronique est effectuée par le docteur A. Dumont et se lit comme suit:

Le tissu rénal fixé dans la glutaraldéhyde à 2%, tamponné par le cacodylate HEL 0.1M à pH 7.1 « post-fixé », dans le tétr oxyde d'osmium à 2% tamponné par le véronal-acétate. Après déshydratation dans l'éthanol, les prélèvements ont été inclus dans l'araldite. Des coupes fines ont été colorées à l'acétate d'uranyl et au nitrate de plomb et examinées au microscope électronique Philips 200.

L'examen de six glomérules a montré une atteinte focale et segmentaire, caractérisée par une hyperplasie en foyer des cellules épithéliales de Bowman (Fig. 3), sans synéchies avec le bouquet glomérulaire. Ce dernier présente des contractions caractérisées par des membranes basales plissées, d'épaisseurs variables et d'aspect festonné. Les cellules épithéliales sont étalées sans prolifération notable et leurs pédicelles sont aplatis et fusionnés d'une manière fragmentaire. Les capillaires sont contractés et leur lumière est considérablement réduite. Quant aux cellules endothéliales et mésangiales, elles montrent peu de modification.

Aucun dépôt dense n'a été observé au niveau de la membrane basale péri-capillaire; cependant des zones de faible opacité électronique d'aspect grumeleux (Fig. 4) sont retrouvées dans la lamina clara et la basale, sur le versant endothélial. Ces zones con-

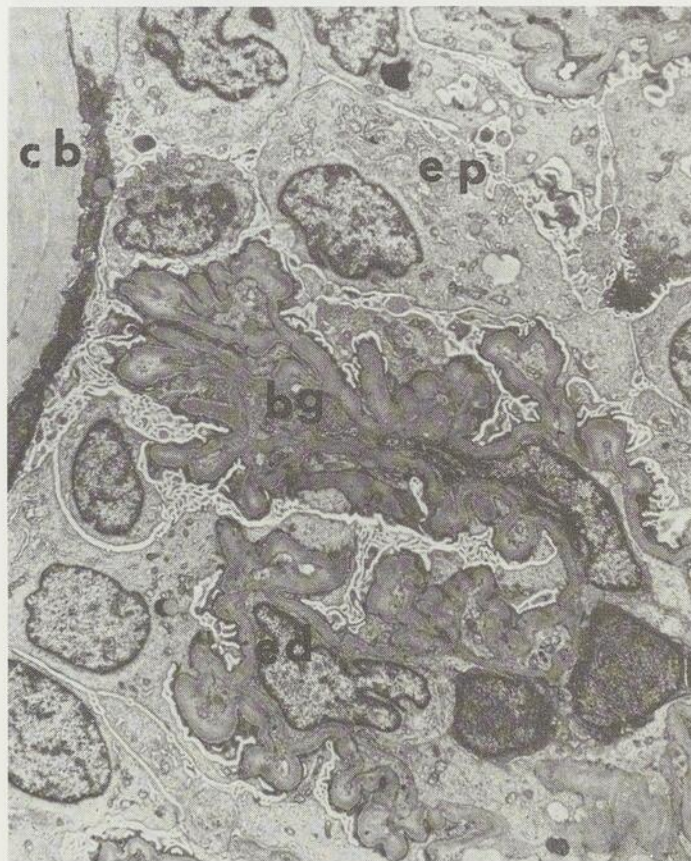


Fig. 3 — Portion glomérulaire montrant une hyperplasie de cellules épithéliales pariétales de la capsule de Bowman (CB). Les cellules épithéliales (ep) sont étalées. Les bouquets glomérulaires (BG) sont contractés. Les membranes basales ont un aspect festonné. Les cellules endothéliales occupent presque tout l'espace vasculaire. — 1600 X.

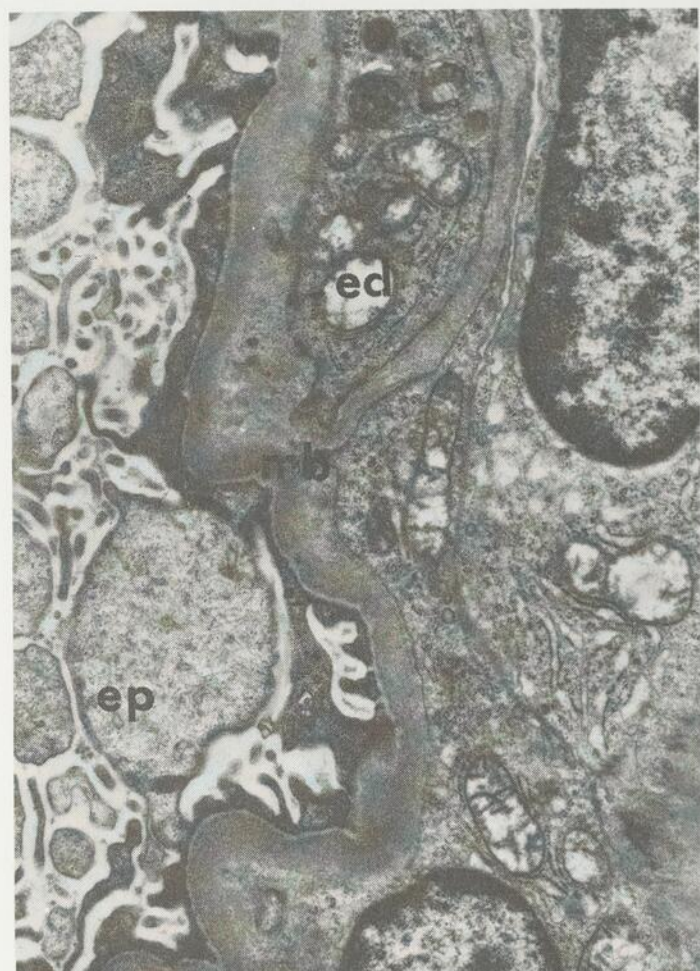


Fig. 4 — Fort grossissement d'une portion du glomérule. Une cellule épithéliale (ep) montre des pédicelles étalés et fusionnés. La membrane basale (mb) est d'épaisseur variable et le siège de zones de faible opacité électronique sur le versant endothélial (ed) de la membrane. — 5600 X.

tiennent un matériel irrégulièrement granuleux et ne montrent aucune continuité apparente avec les cellules endothéliales ou mésangiales. De rares petits dépôts de fibrine se retrouvent dans la membrane basale péri-capillaire et apparaissent comme des fibrilles denses striées avec une périodicité régulière.

Les artères examinées (Fig. 5) présentent des lumières oblitérées par un matériel de faible opacité électronique, par des agrégats de fibrine et des cellules fusiformes semblent avoir les caractéristiques des myofibroblastes. Des cellules fusiformes du même type sont observées dans la paroi. Elles sont disposées en couches concentriques et séparées par un matériel de faible opacité électronique contenant des fibrilles de collagène. À la périphérie, des dépôts denses et anhistes de fibrine sont observés. Ils sont entourés d'un matériel finement granuleux et moins dense correspondant à de la substance hyaline. Notons que ces dépôts de fibrine sont surtout présents à la surface de la lamelle élastique interne.



Fig. 5 — Paroi interstitielle. La lumière (L) est oblitérée par un matériel de faible opacité électronique où l'on note des agrégats denses de fibrine. Dans la paroi, on observe des cellules myofibroblastiques fusiformes dans une substance pâle. A la périphérie, présence de substance hyaline (H) et de fibrine (F). — 1250 X (docteur A. Dumont).

En conclusion, ces altérations ultrastructurales observées dans ce cas, correspondent aux modifications décrites au cours des atteintes rénales sclérodermiques (docteur A. Dumont).

L'immunofluorescence montre l'absence d'anticorps au niveau du tissu cutané et la présence de dépôts d'IgM et de C'3 dans les parois des artérioles musculaires. Quant au cortex rénal, il est le siège de dépôts granulaires fins en présence des anti-IgM, tout en montrant une fluorescence intense au niveau de structures non identifiées et en rapport, toutefois, avec l'anti-IgM, l'anti-IgA, le C'3 et le C'4. Mais ceci sera l'objet d'un travail ultérieur, en cours d'étude.

COMMENTAIRES

L'observation clinique du cas de cette malade suscite un grand nombre de problèmes qui, dans la meilleure perspective, ne peuvent être qu'effleurés, les réponses se situant aux confins des hypothèses.

Néanmoins, le tableau remplit amplement les conditions requises pour admettre sans crainte le dia-

gnostic de dermatomyosite. En effet, les critères classiques assignés à celle-ci s'y trouvent réunis : a) critères cutanés; b) biochimiques; c) biopsiques musculaires; d) électromyographiques; e) cliniques musculaires.

Les critères électromyographiques, toujours discutables dans les myosites des collagénoses, se trouvent ici dans les types dominants et avec une physiologie presque pathognomonique; potentiels de courant d'action musculaire au repos et surtout déclenchements de décharges pseudo-myotoniques avec les mouvements de l'aiguille de l'électrode.

Les manifestations cutanées, avec leur localisation particulière et leurs formes sémiologiques cadrent parfaitement avec ce qui est admis classiquement. Quant à la biopsie musculaire, sujette à controverse dans toutes les connectivites, elle est à nos yeux des plus éloquentes. On y trouve, tantôt la dégénérescence des fibres musculaires soit en foyers, soit diffuse, accompagnée de vacuolisation, tantôt des signes microscopiques de régénérescence: basophilie sarcolemmique, nucléoles proéminents, infiltration interstitielle lymphocyto-plasmocytaire, et variations notables de la dimension des fibres et fibrose discrète. Enfin, n'oublions pas la paucité des affections pouvant présenter une telle libération enzymatique. Pour terminer cette énumération, on pourrait ajouter le caractère spectaculaire de l'amélioration du tableau clinique sous l'influence des corticoïdes, fait qui n'a jamais lieu dans la sclérodermie.

La deuxième phase de la maladie nous met en présence d'un tableau changeant et subit. Elle est caractérisée par l'entrée en scène, avec fracas, de l'hypertension artérielle possédant tous les attributs de la forme maligne avec le décollement de la rétine apparaissant en un court laps de temps. L'azotémie et la protéinurie, signant l'atteinte rénale et commandant la biopsie, mettent en relief la vasculite décrite comme étant propre à la sclérodermie.

C'est justement à propos de cette néphropathie que se posent de nombreuses questions: les lésions vasculaires et glomérulaires sont-elles la conséquence de l'affection? Proviennent-elles simplement de l'effet néfaste exercé par la corticothérapie qui pourtant a nettement amélioré l'état de la malade au cours de la première phase? Traduisent-elles, au contraire, une hypertension artérielle maligne simultanée et évoluant pour son propre compte? Enfin, la dermatomyosite peut-elle être génératrice d'une telle vascularite, s'écartant ainsi des données classiques? Il est vrai que dans certains cas de dermatomyosite des lésions périvasculaires du tube digestif ont été décrites. Elles sont responsables des ulcérations

gastro-intestinales et des hémorragies, mais c'est surtout la forme infantile de la maladie avec son tableau particulier fait d'ulcérations cutanées, de contractures musculaires et de calcifications, qui a la réputation de ces atteintes.

Quant à la corticothérapie, elle pourrait être incriminée aussi d'avoir provoqué l'hypertension artérielle, d'autant plus que dans notre cas, il est venu s'adjoindre à celle-ci, un autre aspect mal expliqué et pouvant relever de la même étiologie: à savoir le diabète sucré. Celui-ci s'est installé au cours de l'insuffisance rénale, avec une précession de trois semaines et aucun facteur anamnestique n'a été mis en lumière soit chez la malade, soit dans sa fratrie. Le travail de Tuffanelli et Winkelmann²⁹ ayant trait à une statistique impressionnante de 727 cas de sclérodermie, s'échelonnant entre les années 1935 et 1958, signale quatre décès mis sur le compte de cette médication. Cette vue est également partagée par Delbarre et coll.²⁶ à qui toute thérapeutique de cet ordre, citant à l'appui de leur thèse deux décès, leur paraît néfaste. Toutefois, quand on scrute de près les observations en question et dans les deux camps, on demeure quelque peu septique sur les conclusions tirées qui paraissent hâtives et semblent manquer de preuves tangibles. On veut bien noter que l'artérite, la thrombose coronaire avec l'infarctus myocardique, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et les hémorragies sont fréquemment rencontrés au cours du traitement des connectivites par les corticoïdes. On continue toujours à parler du décès de cette malade d'âge moyen, atteinte d'un lupus érythémateux et qui vers la troisième année de son traitement corticoïde, développa une embolie infarctoïde de l'intestin, où l'anatomopathologiste n'arriva jamais à déceler trace de vasculite lupique. Or, il est de notion courante que l'atteinte vasculaire constitue un trait commun de l'arthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux et de la périartérite noueuse. Il est également de notion courante que l'artérite nécrosante demeure un trait non soupçonné de l'arthrite rhumatoïde cliniquement en accalmie prolongée. Qui mieux est, il est de notion non moins courante que cette thérapeutique demeure l'assise la plus solide, à cause des succès indéniables enregistrés dans le traitement des vascularites au cours des connectivites. Elle s'étend de la polyarthrite chronique déformante et du lupus érythémateux à la périartérite noueuse. Finalement, il serait imprudent de faire une analogie avec l'artérite nécrosante qui survient chez l'animal soumis à la corticothérapie à titre expérimental, sans considérer le facteur « espèce différente » qui appelle des « réponses différentes ». Sans partager l'enthousiasme de

Zion³¹ qui va jusqu'à préconiser la corticothérapie dans la sclérodermie, on doit admettre que le vieux litige déclenché par Kemper, Baggenstoss et Slocum¹³ doit prendre fin.

Les lésions rénales de la sclérodermie sont tellement fréquentes qu'elles sont considérées comme faisant partie du tableau clinique. Elles ont été peu étudiées à cause de cet axiome. Il faut dire que leur étude est hérissée de nombreuses difficultés découlant des phases évolutives de l'affection. Néanmoins, elle a été assez poussée particulièrement dans le stade terminal, en ayant recours à tous les artifices angiographiques, isotopiques et bien entendu anatomopathologiques. Il en demeure un volet presque non entamé, celui des constatations immunologiques qui a surtout porté sur le tissu cutané, sous l'impulsion des dermatologues. Qui mieux est, cette étude a été rendue ardue à cause de la présence de l'hypertension artérielle maligne ou non. Or, au niveau du rein, celle-ci s'entoure des mêmes appareils histologiques vasculaires que ceux qui accompagnent la sclérodermie. Ceci a conduit les divers auteurs qui se sont penchés sur cette question à des déductions diamétralement opposées.

Les premiers, Moore et Sheehan, dans leur travail déjà classique, concluent que les lésions histologiques rénales peuvent être facilement distinguées de celles de l'hypertension artérielle solitaire. Cette opinion n'est nullement partagée par Levine et Boshel¹⁴. Le travail de Pardo¹⁹ semble confirmer les conclusions de Moore et Sheehan. C'est surtout la publication de Cannon et de ses coll.⁴ qui nous paraît la plus éloquente. Elle porte sur 210 malades sclérodermiques suivis de 1952 à 1972 et comporte 40 autopsies. Trois paramètres constituent la base de l'évaluation de la fonction rénale: la protéinurie, l'azotémie et l'hypertension artérielle. Cette dernière a accompagné l'affection dans une proportion de 24%, chiffre qui rejoint celui de d'Angelo⁶. Deux formes d'hypertension sont notées; dans 30% des cas, il s'agit d'une forme à début soudain, comparable à celle de l'hypertension maligne et le reste se compose de malades présentant une hypertension intermittente ou soutenue, mais survenant après d'autres perturbations sclérodermiques. L'azotémie est jugée par eux comme étant un facteur de très mauvais pronostic, tandis que la protéinurie est de meilleur augure.

Au point de vue histologique, ils décrivent quatre paramètres leur permettant de faire la distinction entre lésions vasculaires sclérodermiques et lésions vasculaires purement hypertensives, malignes ou non. a) Dans la sclérodermie, il existe une prolifé-

ration concentrique cellulaire de l'intima, baignant dans un magma de substance fondamentale mucineuse possédant les propriétés tinctoriales des glycoprotéines et des mucopolysaccharides et enclavée entre l'endothélium intact de la couche élastique interne; b) la lumière des artères interlobulaires est rétrécie et obstruée, leur média ne montrant que des cellules musculaires lisses, sans épaissement, sans hypertrophie et sans spasme segmentaire. Ces derniers prédominent, au contraire, dans la vasculite hypertensive; c) les atteintes glomérulaires constituent, pour eux, un autre point particulier. Elles sont le siège de la lobulation du bouquet, de l'hypercellularité mésengiale. S'ajoutent à ceci le gonflement des cellules endothéliales et la présence de matériel protéique, témoin d'une fuite à travers la membrane basale. Enfin, le degré d'ischémie corticale, de nécrose en foyer, symétrique et bilatérale, est plus marqué dans les lésions sclérodermiques.

En résumé: dans une proportion de 90% des autopsies, on trouve des anomalies histologiques rénales. Dans 63% de celles-ci, une lésion vasculaire est décelée au niveau des artères interlobulaires, très différente de celle de l'hypertension artérielle. Par contre, au niveau des petites artères et des artérioles, comme au niveau des glomérules, les anomalies trouvées (nécrose fibrinoïde, artériosclérose, thrombi capillaires, hyperlobulation, gonflement endothélial) demeurent identiques chez tous les malades, porteurs ou non d'hypertension artérielle et se confondent avec celles de l'hypertension maligne.

Résumé

Dans ce travail on rapporte le cas d'une malade de 36 ans, atteinte d'une connectivite à manifestations musculaires, articulaires et cutanées et dont les éléments enzymatiques, électromyographiques et biopsiques confirment le diagnostic posé lors de la première hospitalisation: à savoir celui de dermatomyosite. Cette opinion fut même confirmée par les effets spectaculaires obtenus au niveau des différents paramètres du tableau clinique, grâce à la corticothérapie. Cinq mois après, la malade présente une hypertension artérielle maligne, à début subit, accompagnée d'un double décollement de la rétine. C'est au décours de la deuxième hospitalisation que s'installe une insuffisance rénale nécessitant des séances répétées de dialyses péritonéales. La biopsie rénale met en lumière des lésions histologiques superposables à celles de la sclérodermie.

La conception de maladie du collagène, même si aux yeux de certains semble anachronique, demeure toujours valable jusqu'à une certaine limite, car elle

permet de mieux orienter notre façon d'envisager les connectivites. Elle traduit des modifications dégénératives du tissu conjonctif, des lésions réactionnelles inflammatoires du système vasculaire et des perturbations profondes découlant de la dégénérescence fibrinoïde, pôle d'attraction final.

Toutefois, des empiètements entre la sclérodermie et l'arthrite rhumatoïde, ou entre sclérodermie, lupus érythémateux et dermatomyosite ou encore entre sclérodermie et d'autres membres des connectivites, existent à foison. Parmi leurs multiples formes, la plus complète, le syndrome de Sharp, fournit l'exemple le mieux caractérisé, si l'on fait abstraction de son cachet particulier.

Le cas de cette malade constitue un empiètement dermato-sclérodermique. Les deux affections ont en commun, les manifestations cutanées, vasculaires, musculaires et articulaires et apportent, de ce fait, des conflits diagnostiques; c'est le point essentiel qui préoccupe le clinicien. C'est également la conclusion qui se dégage de cette observation où le diagnostic de dermatomyosite posé lors de la première hospitalisation, ne faisait pas l'ombre d'un doute et qui évolua vers la vascularite rénale sclérodermique.

L'étude au microscope électronique effectuée par le docteur A. Dumont attribue à ces lésions un cachet presque pathognomonique, écartant ainsi toute idée d'atteinte artérielle en rapport avec une hypertension artérielle maligne concomitante et évoluant, en quelque sorte, pour son propre compte. Quant aux formes les plus intenses de la myosite sclérodermique, on peut dire qu'elles ne diffèrent que très peu, biologiquement, histologiquement et sous l'angle électromyographique, de la dermatomyosite et de la polymyosite. À ce point de vue, l'avis d'Adams¹ pour qui les lésions musculaires sclérodermiques comportant simplement une fibrose interstitielle plus fréquente et plus fournie que dans les autres connectivites, demeure l'assise la plus solide. Néanmoins, la physiopathologie des atteintes musculaires de toutes ces affections, qu'il s'agisse de l'arthrite rhumatoïde ou du lupus érythémateux, ou encore des dermatomyosites-sclérodermies se révèle être identique.

Summary

The concept of "collagen diseases" introduced by Klemperer, even it seems anachronistic, is useful; it orientes our thinkings about many disorders which are refered to as connective tissue diseases. The condition is characterized by degenerative and inflammatory changes in connective tissue, by vascular inflammatory lesions and histological evidence of fibrinoïde modifications.

Nevertheless, overlap between scleroderma and rheumatoid arthritis, or scleroderma and lupus erythematosus and dermatomyositis and other members of the family of connective tissue diseases, exists. The best exemple is Sharp's syndrome or mixed connective tissue disease; this is equally true of progressive systemic sclerosis and dermatomyositis. Both diseases may share cutaneous manifestations, vascular changes, visceral arteritis and muscular manifestations bringing diagnostic conflict. Such is the case in this work where muscular and cutaneous expressions together with enzymatic, electromyographic and muscle biopsy findings confirm the diagnosis of dermatomyositis. The benefic effect of corticotherapy was considered another clue of this diagnosis. In the second stage, the patient presented a sudden malignant hypertension, azotemia and proteinuria and oliguria. The biopsy and ultramicroscopic findings are consistent with the pattern of vascular renal sclerodermic disease.

BIBLIOGRAPHIE

- Adams R.: Diseases of muscle. A study in pathology. Third edit. Harper and Row Publishers, New York.
- Bohan, A. et Peter, J.B.: Polymyositis-dermatomyositis (2 parts). *N. Engl. J. Med.*, **292**: 344, 1975.
- Cambell, P.M. et LeRoy, E.C.A.: A vascular hypothesis of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **4**: 351 1975.
- Cannon P.J., Hassar, M., Case, D.B., Casarella, W.J., Sommers, S.C. et LeRoy, E.C.: The relationship of hypertension and the renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis). *Medicine*, **53**: 1, 1974.
- Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-1968. *N. Engl. J. Med.*, **278**: 1218, 1968.
- D'Angelo W.A., Fries, J.F., Masi, A.T. et Shulman, L.E.: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Amer. J. Med.*, **46**: 428, 1969.
- Dawkins, R.L. et Masaglia, F.L.: Cell-mediated cytotoxicity to muscle in polymyositis. Effect of immunosuppression. *N. Engl. J. Med.*, **288**: 434, 1973.
- Domzalski, C.A. et Morgan, V.C.: Dermatomyositis: diagnostic features and therapeutic pitfalls. *Amer. J. Med.*, **19**: 370, 1955.
- Dubois, E.L., Chandor, S., Friou, G.J. et Bishel M.: Progressive systemic sclerosis (PSS) and localized scleroderma (Morphea) with positive LE cell test and unusual systemic manifestations compatible with systemic lupus erythematosus' (SLE). *Medicine*, **50**: 159, 1971.
- Fennell, R.H. Jr. Reddy, C.R.R.M. et Vaquez, J.J.: Progressive systemic sclerosis and malignant hypertension; Immunohistochemical study of renal lesions. *Arch. Path. (Chicago)*, **72**: 209, 1961.
- Giuliano, V.J.: Polymyositis in a patient with acquired hypogammaglobulinemia. *Ann. J. Med.*, **268**: 53 1974.
- Gotoff, S.P., Smith, R.D. et Sugar, O.: Dermatomyositis with cerebral vasculitis a patient agammaglobulinemia. *J. Dis. Child*, **123**: 53, 1972.
- Kemper, J.W., Baggenstosse, A.H. et Slocum, C.H.: The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *Ann. Inter. Med.*, **46**: 831, 1957.
- Levine, R.J. et Boshel, B.R.: Renal involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann. Inter. Med.*, **52**: 517, 1960.
- Maricq, H.R. et LeRoy, E.C.: Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue diseases by "wide-field" microscopy. *Arth. and Rheum.*, **16**: 619, 1973.
- Mastaglia, F.L. et Walton, J.N.: Coxsackie virus-like particles in skeletal muscle from a case of polymyositis. *J. Neurol. Sci.*, **11**: 593, 1970.
- Medzger, T.A., Rodnan, G.P., Moossy, J. et Vester, W.J.: Skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arth. and Rheum.*, **11**: 554 1968.
- Norton, W.L.: Comparison of the microangiopathy of systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, scleroderma and diabetes mellitus. *Lab. Invest.*, **22**: 301, 1970.
- Pardo, V., Fisher, E.R., Perez-Stabile, E. et Rodnan, G.P.: Ultrastructural studies in hypertension. II. Renal vascular changes in progressive systemic sclerosis. *Lab. Invest.*, **15**: 1434, 1966.
- Pearson, C.M.: Polymyositis. *Ann. Rev. Med.*, **17**: 63, 1966.
- Richardson, J.: Connective tissue disorders. Oxford: Blackwell, pp. 152, 1963.
- Richardson, J.: Hemodialysis and kidney transplantation for renal failure for scleroderma. *Arth. Rheum.*, **16**: 265, 1973.
- Rodnan, G.P., Schreiner, G.E. et Black, R.L.: Renal involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Amer. J. Med.*, **23**: 449, 1959.
- Rodnan, G.P.: The natural history of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Bull. Rheum. Dis.*, **13**: 301, 1963.

25. Rodnan, G.P., Shapiro, A.P., Montsios, S.E. et Bron, K.M.: The nature of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Abst. A.R.A. Arthritis Rheum.*, **8**: 564, 1965.
26. Saporta, L., Guiraudon, C., Massias, P., Cayla, J., Delbarre, F. et Coste, F.: L'atteinte rénale dans la sclérodermie (à propos de trois observations). *Soc. Méd. Hôp. Paris*, **118**: 1361, 1967.
27. Sharnoff, J.G., Caride, H.L. et Syein, I.D.: Cortisone-treated scleroderma. Report of a case with autopsy findings. *J.A.M.A.*, **145**: 1230, 1950.
28. Sharp, G.C., Irvin, W.S., Tan, E.M., Gould, R.G. et Holman, H.R.: Mixed connective tissue diseases — an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable antigen (ENA). *Am. J. Med.*, **52**: 148, 1972.
29. Tuffanelli, D.L. et Winkelmann, R.K.: Systemic sclerosis: A clinical study of 727 cases. *Arch. Derm.*, **84**: 359, 1961.
30. Whitaker, J.N. et Engel, W.K.: Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy. *N. Engl. J. Med.*, **286**: 333, 1972.
31. Zion, M.M., Goldberg, B. et Suzmann, M.M.: Corticotrophin and cortisone in the therapy of scleroderma. *Quart. J. Med.*, **24**: 215, 1955.

chirurgie plastique

LA CHIRURGIE DE LA MAIN RHUMATOÏDE

PREMIÈRE PARTIE :

CONSIDÉRATIONS PHYSIOANATOMIQUES DES DÉFORMATIONS

Robert W. HARRIS-HAKSTIAN¹, Murat KALUDI² et Claude BLONDIN³

Dans le vaste champ des mesures thérapeutiques de l'arthrite rhumatoïde, où des disciplines nombreuses et variées se confrontent, à côté de la chimiothérapie à visées anti-inflammatoires et immunologiques appliquée par le rhumatologue à qui incombe la tâche du bilan diagnostique, pronostique et évolutif, avec la chirurgie orthopédique et l'essor prodigieux qu'elle connaît depuis une décennie, avec aussi les traitements physiatriques variés et indispensables, la chirurgie de la main s'est taillé une place de choix. Le cantonnement sélectif des atteintes rhumatoïdes de la main, même s'il demeure une énigme dans sa finalité, a néanmoins su attirer l'attention du chirurgien de la main. En effet, la main de l'homme constitue un merveilleux outil capable d'exécuter d'innombrables gestes grâce à sa fonction essentielle; la préhension. De la pince du homard à la main du singe cette préhension se retrouve, mais elle n'atteint nulle part un tel degré de perfection. Elle le doit au pouce qui s'oppose à tous les autres doigts; elle le doit aussi au fait qu'elle est un organe récepteur sensoriel. Enfin, sans elle, notre vision du monde extérieur serait sans relief, car avec le cerveau, en symbiose, elle forme un couple fonctionnel parfait.

Les problèmes mécaniques des déformations de la main au cours de l'arthrite rhumatoïde ont com-

mandé des solutions également mécaniques. Sous la poussée des rhumatologues qui se sont vite aperçus qu'une telle affection ne pourrait être endiguée que par un travail d'équipe, les chirurgiens de la main avec beaucoup d'intelligence ont donné libre cours à ces techniques opératoires minutieuses, délicates et hardies à la fois, bousculant souvent les notions physiologiques, parfois les vues anatomiques et remaniant de fond en comble certaines convictions héritées des chefs de file d'une époque révolue.

Cependant, toute considération chirurgicale, transposée sur la main, doit tenir compte de certains principes constatés et érigés « en faits acquis » par les rhumatologues. La condition générale du malade soumis à cette chirurgie apparaît comme donnée essentielle, car le nombre des actes opératoires envisagés pourrait être élevé. D'autre part, il serait illusoire de soumettre un patient atteint d'arthrite rhumatoïde à des interventions de chirurgie de la main si ce patient est aussi porteur d'une restriction articulaire indélébile au niveau d'un autre segment du même membre. Après avoir tenu compte des indications et des contre indications, l'acte opératoire doit, avant tout, viser à la récupération fonctionnelle de l'articulation compromise permettant au malade les gestes habituels nécessaires de la vie quotidienne, le facteur esthétique demeurant à l'arrière-plan.

Dans cette première partie, nous nous proposons de passer en revue les éléments qui concourent à l'installation de ces déformations, leurs variétés, les mécanismes inhérents qui polarisent tous ces groupements dénommés: déformation en « col de cygne », en « boutonnière », en « coup-de-vent », en « mail-

¹ Hôpital Saint-Luc, service de chirurgie plastique.

² Hôpital Saint-Luc, service de rhumatologie.

³ Hôpital Saint-Luc, service de rhumatologie.

Toute demande de tirés à part doit être adressée au docteur R.W. Harris, Hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal, Québec.

let », en « dinner-fork », en « caput ulnae » et en « baïonnette ». Pour ce faire, des notions d'anatomie sont exposées, mais suivant une optique non livresque. Quant aux données physiologiques, elles sont remaniées depuis les travaux de Laine et coll. ¹, de Vaughan-Jackson ², de Kestler ³, de Flatt ⁴, de Swanson ⁵, de Landsmeer ⁶, et de Hakstian et Tubiana ⁷, pour ne citer que les plus importants.

PATHOLOGIE DES DÉFORMATIONS

Même si le processus initial, tout au moins en apparence, se situe au niveau de la membrane synoviale, il faut admettre que toutes les formations structurales de l'articulo-cartilage, muscles, tendons, appareil capsulo-ligamentaire et os participent activement à l'installation des déformations et toujours par le biais de la réaction inflammatoire. La synovite rhumatoïde est le siège de trois espèces de modifications pathologiques: l'infiltration lymphocyto-plasmocytaire, la prolifération villositaire et l'épanchement. Cette inflammation dilate les espaces articulaires ou tendineux, distend les capsules et étire les ligaments et les gaines tendineuses, particulièrement celles des fléchisseurs. Ainsi, ces structures perdent petit à petit tout moyen de contrôle sur la direction des mouvements. Des effets secondaires liés à l'ischémie occasionnent l'étirement, l'affaiblissement et la rupture de ces formations. L'évolution de processus inflammatoire avec ses poussées aiguës et ses accalmies exercées au niveau de la synoviale, donne naissance aux hypertrophies villositaires, dans une cavité rendue étroite et conduit à la formation du granulome. Le pannus qui s'ensuit envahit à son tour le cartilage, tandis que les produits enzymatiques libérés par une membrane lysosomiale hyperperméable exercent leur effet destructeur au niveau de l'os sous-chondral et fument à travers les gaines, les tendons et les capsules donnant ainsi naissance aux érosions marginales et aux géodes. Une telle destruction ne peut se solder que par une ankylose ou par un relâchement du surtout ligamento-capsulaire. À une phase tardive, rien n'empêche la formation des nodules, l'atteinte des masses musculaires et des vaisseaux d'entrer en jeu.

ALTÉRATIONS AU NIVEAU DES SITES SPÉCIFIQUES

A. ARTICULATIONS:

La synovite, riche en fibrine et pauvre en mucine (élément protecteur) en accroissant le volume, distend la membrane et empiète d'une manière défavorable sur la stabilité. Les enzymes protéolytiques détruisent le cartilage et créent ainsi un milieu

propice à l'organisation fibreuse dans la cavité. Celle-ci, privée de son soutien normal, devient la proie des forces déformantes externes. C'est à ce stade que le tableau clinique se pare des symptômes classiques: douleur, tuméfaction et raideur. Quand la distension dépasse cette phase, la mobilité exagérée et la perte de contrôle du mouvement s'ensuivent conduisant à la luxation et à l'ankylose.

B. OS ET CARTILAGE:

La vascularisation de l'os juxta-articulaire peut ressentir les effets privatifs, soit par l'envahissement du pannus, soit par la vasculite. L'érosion marginale commence là où la capsule et les ligaments prennent leur point de départ. Les premières atteintes s'installent au niveau des têtes des métacarpiens et des phalanges, à la base du trapézoïde, dans la zone centrale du scaphoïde et dans l'articulation capito-scaphoïdienne. Leur expression radiologique demeure l'érosion marginale. Selon Martel et coll. ⁸, ces érosions de la base de la phalange proximale sont compressives, tandis que les formations pseudokystiques ont leur genèse dans l'os sous-chondral. Les contours de l'os, en hauteur et en largeur, en subissent les conséquences.

C. LES TENDONS

Les gaines tendineuses et les gouttières sont envahies par le tissu proliférant synovial produisant des blocages, des ténosynovites sténosantes, des étirements et des ruptures. Les gaines, ainsi élargies, ont peu de prise sur les tendons qui y coulissent. Des déplacements et des changements de direction des mouvements sont engendrés.

Dans trois quarts des cas, les tendons extrinsèques sont atteints avec prédilection, tandis que les extenseurs subissent des délabrements dans le conduit synovial, au-dessous du ligament dorsal du poignet, dans la portion distale et proximale. Les fléchisseurs sont toutefois plus vulnérables à cause de leur enveloppe synoviale plus longue. Ceci s'applique particulièrement au pouce et à l'auriculaire, dont le trajet de parcours va du poignet à l'articulation IPD car les gaines de l'index, du médus et de l'annulaire ne cheminent qu'à une distance réduite; de la paume de la main à la phalange distale. Un effet fâcheux pouvant avoir lieu dans de telles conditions est la rupture complète d'un tendon. Laine et coll. ¹, Straub & Wilson ⁹, Vaughan-Jackson ², et Ehrlich et coll. ¹⁰ qui l'ont étudié à fond l'attribuent à l'envahissement du tissu granuleux qui déplace le ténocollagène au niveau du site d'attache, lieu de rencontre des érosions marginales. De plus, l'ischémie consécutive qui l'accompagne et en rapport

avec la compression crée des zones particulièrement vulnérables surtout dans la portion distale du radius. Ceci se voit assez souvent avec le long extenseur du pouce. Flatt⁴ a démontré que dans les conditions normales le courant sanguin charrié par les deux extrémités du tendon est précaire et à peine existant. De son côté Vaughan-Jackson² a noté avec une grande fréquence ce phénomène de rupture, mais par usure et sur le versant cubital, au niveau des extenseurs des doigts. Il conclut qu'à l'ischémie vient s'ajouter le frottement des tendons sur les épérons osseux. De leur côté les bandelettes aponévrotiques impliquées dans le processus inflammatoire accentuent davantage ces déformations. À ce sujet, rappelons la compression du nerf médian due à la ténosynovite des fléchisseurs.

D. LES MUSCLES:

Les plus touchés par la réaction inflammatoire sont les muscles intrinsèques de la main. La pathogénie demeure quelque peu confuse et semble dépendre de plusieurs facteurs. Kestler³ a trouvé des foyers inflammatoires plus ou moins diffus infiltrés de mononucléaires allant de pair avec des bandes de dégénérescence fibreuse. Smith & Kaplan¹¹ ont confirmé ces constatations et ils mettent sur le compte de celle-ci la fibrose et les rétractions des intrinsèques. Toutefois d'autres auteurs considèrent plus probable la réaction réflexe déclenchée par la douleur au siège de l'articulation et un spasme simple en guise de défense. De plus, une vasculite rhumatoïde, une atteinte musculaire consécutive à la compression nerveuse du médian ou du cubital, un effet néfaste de la corticothérapie ne peuvent pas être écartés d'emblée.

LES DÉFORMATIONS CLASSIQUES

A. AU POIGNET:

Le poignet est doté de mouvements universels. L'extension a lieu entre le carpe et l'avant-bras surtout, tandis que la flexion a recours à l'articulation intercarpienne. La déviation radiale, de 15 degrés à l'état normal, bute à l'apophyse styloïde en fin de course. De même, une inclinaison de 40 degrés vers le côté cubital est permise avant que le butoire du disque (cartilage triangulaire) intervienne. Dans leur ampleur maximale, les mouvements carpiens sont assujettis aux nombreux ligaments interosseux et du fait qu'aucun tendon ne vient s'insérer au carpe, un système biarticulaire décrit par Landsmeer prend la relève. L'intégrité de celui-ci dépend d'une part de l'action stabilisatrice des tendons qui s'attachent à la base des 2^e, 3^e et 5^e métacarpiens et d'autre part de la position et des rapports harmo-

nieux régnant au niveau des os du carpe et de ses ligaments interosseux. Cet effet est renforcé par la contention bien dosée des longs tendons du pouce et des intrinsèques des doigts qui agissent en symbiose pour stabiliser davantage le carpe. Selon Flatt 75% des malades atteints d'arthrite rhumatoïde présentent une 'implication' carpienne. Assez rapidement, l'érosion marginale, aux endroits de réflexion de la synoviale, cède le pas à la distension capsulo-ligamentaire (par le phénomène de prolifération membraneuse et par l'épanchement liquidien) et conduit à la perte de la contention des unités osseuses. Les premiers, Steindler¹² et Bäckdahl¹³ ont noté la faiblesse relative des ligaments dorsaux et la solidité de ceux de la face palmaire. À l'encontre du ligament triangulaire, le disque, garant de l'intégrité de l'articulation radiocubitale distale avec comme seul point faible une zone centrale, les ligaments dorsaux cèdent surtout aux points d'attache. Enfin, les tendons longs peuvent, dans certaines circonstances, contribuer à l'installation des déformations, s'écartant ainsi de leur fonction physiologique de stabilisateur. C'est le cas du cubital postérieur implanté dans le 6^e canal dorsal et au-dessous de l'apophyse styloïde où il exerce une forte action stabilisatrice sur le poignet avant d'atteindre la base du 5^e métacarpien. Lors de son atteinte, démunie de sa gaine de contention, il finit par s'écouler le long de la face interne du cubital, empruntant de cette manière la fonction de fléchisseur par sa nouvelle position palmaire, (Fig. 1). Ceci, allant de pair avec

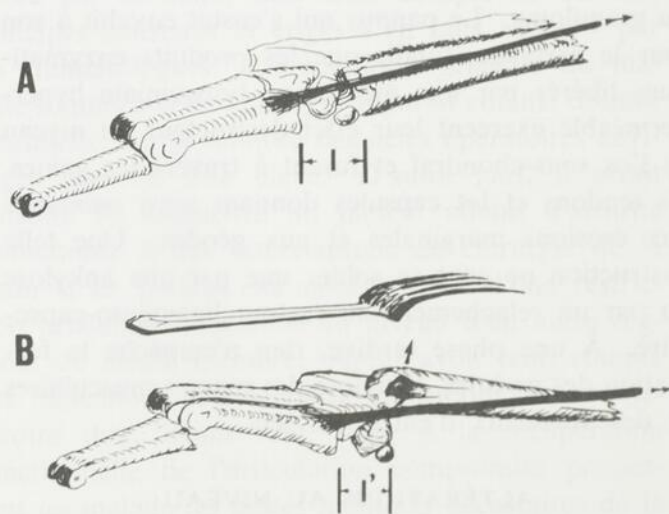


Fig. 1

A. Rapport normal entre les unités de la main, le carpe, et l'avant-bras.

B. La déformation, genre « fourchette » causée par le déplacement des os et du tendon du cubital postérieur. Il y a diminution de la distance proximo-distale du carpe qui caractérise la « descente » de l'unité carpo-métacarpienne; donc 1' est moins long que 1.

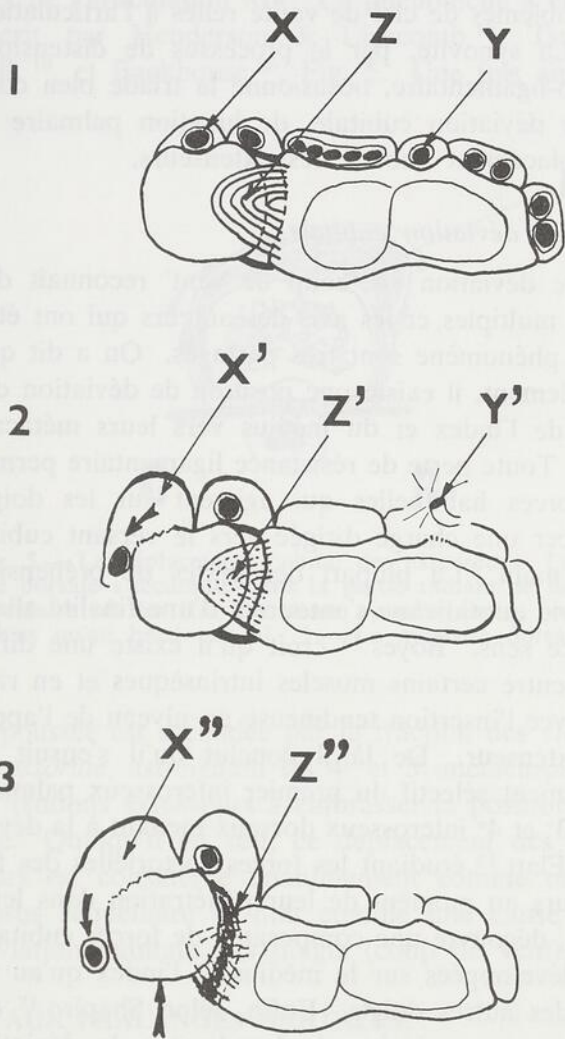
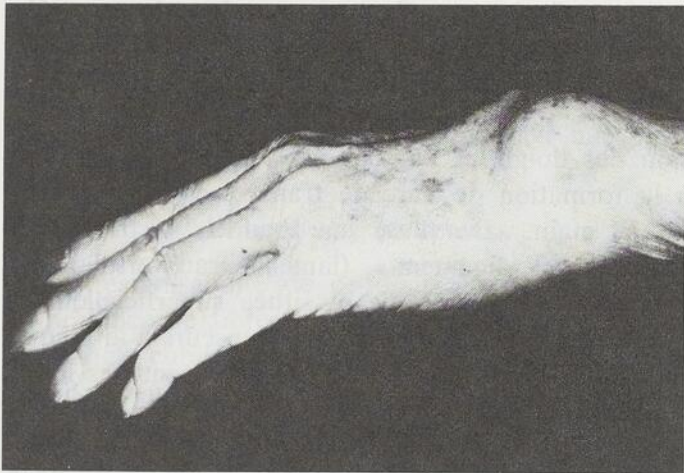


Fig. 2 — Le phénomène de « caput ulnae ».

Fig. 2A — 1. Situatio normale en section transverse au carpe; l'os cubital à gauche, l'os radial à droite. X — tendon du cubital postérieur; Y — tendon du long extenseur du pouce; Z — le disc (ligament triangulaire) radio-cubital.

2. Début de déplacement du tendon du cubital postérieur — X'; rupture tendineuse du long extenseur à la zone d'appauvrissement sanguin — Y'; début de détachement du disc — Z'.

3. Déplacement du tendon du cubital postérieur complété — X''; déplacement postérieur de l'extrémité de l'os cubital une fois que le disc soit rupturé donnant la déformation de caput ulnae — Z''.

la perte de contrôle du ligament triangulaire, oblige la partie distale du cubitus à adopter la position dorsale et engendre le syndrome de *caput ulnae* de Bäckdahl, (Fig. 1 et 2). Mais il y a plus: une translation du carpe sur la face articulaire du radius vers la direction cubitale accompagnée d'un effondrement et réduisant la distance proximo-distale. C'est le point de départ de la déformation VISI de Linscheid¹⁴ ou baïonnette où la rangée proximale du carpe épouse la position de flexion et la rangée distale adopte celle en extension, (Fig. 3 et 4).

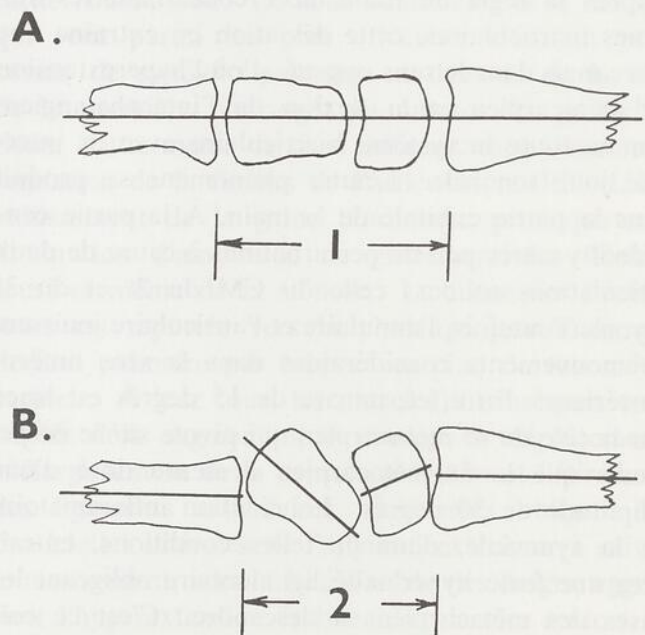


Fig. 3 — Déformation en baïonnette.

A. Rapport normal entre les os de l'avant-bras, du carpe, et de la main.

B. Perturbation typique en arthrite rhumatoïde; la rangée proximale des os du carpe bascule légèrement en flexion tandis que la rangée distale tourne vers l'aspect dorsal. Il y a raccourcissement de l'espace du carpe en conséquence; la distance '2' est moins longue que '1'.

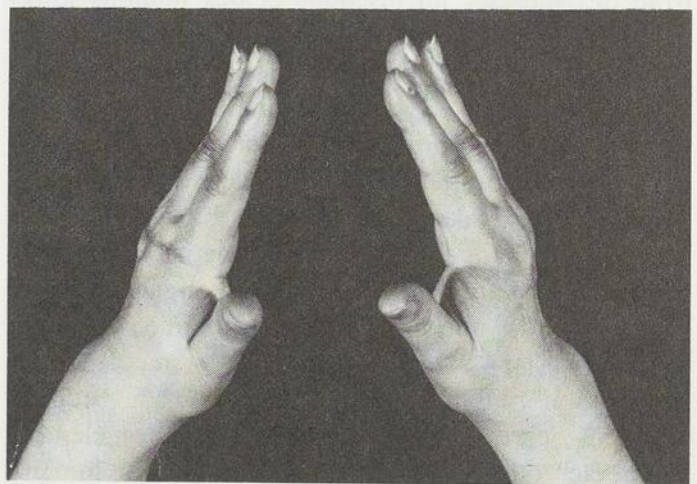


Fig. 4 — Un cas qui démontre la « descente » du carpe.

B. À LA MAIN:

Deux phénomènes différents se produisent au niveau des articulations carpo-métacarpiennes. L'un a lieu au pouce et l'autre à la partie cubitale de la main. L'articulation CM du premier permet à l'état normal, un large éventail de mouvements pluridirectionnels, car le contrôle ligamentaire est dorsal, palmaire et cubital. Or, le contrecoup radial comme tel fait défaut et toute atteinte synoviale à cet endroit, accompagnée d'une rétraction sous l'influence de l'adducteur du pouce conduit automatiquement à l'adduction du premier métacarpien. De plus, toujours d'après la règle de Landsmeer concernant les systèmes biarticulaires, cette déviation en entraîne une autre mais dans le sens opposé, d'où l'hyperextension du métacarpien et la flexion de l'interphalangien; somme toute le système biarticulaire avec os intercalé joue son rôle. L'autre phénomène se produit dans la partie cubitale de la main. À la partie centrale il y a très peu de perturbations à cause de deux articulations solides: celle du CM du 2^e et du 3^e rayon. Toutefois, l'annulaire et l'auriculaire jouissent de mouvements considérables dans le sens antéro-postérieur. En effet, un arc de 15 degrés est tracé par la tête du 4^e métacarpien qui pivote sur le carpe, tandis que le 5^e métacarpien demeure doté d'une amplitude de 30 degrés. La réaction inflammatoire de la synoviale, dans de telles conditions, entraînera une forte hyperlaxité ligamentaire obligeant les bases des métacarpiens à descendre. C'est ce collapsus allié au *caput ulnae* qui va se traduire par la déformation classique des auteurs anglo-saxons connue sous le vocable de *dinner fork*.

C. AUX DOIGTS (ARTICULATIONS MÉTACARPO-PHALANGIENNES):

Les doigts fonctionnent surtout en flexion et en extension, tout en possédant une latitude respectable de déviation radiale et cubitale, sous le contrôle des muscles intrinsèques et des tendons longs des muscles extrinsèques. L'index et le médus, dotés de mouvements de pronation et de supination, accompagnent la déviation cubitale. Les articulations des MP, peu profondes, se fixent aux structures capsulo-ligamentaires et aux tendons extrinsèques. Le travail de Hakstian et Tubiana⁷ concernant les rapports de chaque doigt avec son métacarpien montre que seul l'annulaire possède un alignement rectiligne, tandis que l'index présente une déviation cubitale de 14,7 degrés et que le médus voit l'angulation réduite à 13,2 degrés pour le premier et à 6,9 degrés pour le second. Un autre élément ayant été totalement négligé, a été mis en lumière par les travaux des mêmes auteurs: celui des liga-

ments collatéraux. Ceux-ci en plus du contrôle qu'ils exercent sur les mouvements latéraux, suspendent par leurs accessoires, la plaque palmaire et la gaine des fléchisseurs. La première amarre l'extension des doigts et par ses prolongations, contribue à la formation de l'arcade transverse de la paume de la main. De plus, une bandelette transverse dite « check ligament » (lamelle transversale), de formation aponévrotique et située superficiellement aux capsules, relie les tendons extenseurs à la plaque palmaire, empêchant ainsi le déplacement des longs tendons de chaque côté du sommet de l'articulation MP.

Deux tiers des malades rhumatoïdes présentent des problèmes de clef de voûte reliés à l'articulation MP. La synovite, par le processus de distension, capsulo-ligamentaire, occasionne la triade bien connue de déviation cubitale, de luxation palmaire et de déplacement cubital des extenseurs.

1. La déviation cubitale:

Cette déviation en 'coup de vent' reconnaît des causes multiples et les avis des auteurs qui ont étudié ce phénomène sont très partagés. On a dit que normalement, il existe une position de déviation cubitale de l'index et du médus vers leurs métacarpiens. Toute perte de résistance ligamentaire permet aux forces habituelles qui agissent sur les doigts d'exercer une charge dirigée vers le versant cubital de la main. La plupart des gestes de préhension de la vie quotidienne s'entourent d'une finalité allant dans ce sens. Boyes¹⁵ croit qu'il existe une différence entre certains muscles intrinsèques et en rapport avec l'insertion tendineuse au niveau de l'appareil extenseur. De là il conclut qu'il s'ensuit un tiraillement sélectif du premier interosseux palmaire et du 3^e et 4^e interosseux dorsaux menant à la déviation. Flatt¹⁶ étudiant les forces vectorielles des fléchisseurs au moment de leur pénétration dans leurs gaines, découvre une composante de forces cubitales plus développées sur le médus et l'index qu'au niveau des autres doigts. Enfin, selon Shapiro¹⁷ qui a recours au principe de Landsmeer, la déviation radiale de l'unité carpo-métacarpienne mène à la déviation cubitale par le jeu du système biarticulaire à 'os intercalé.'

2. La luxation palmaire:

La cause principale réside dans le relâchement capsulo-ligamentaire. L'étirement des lamelles transversales et des ligaments accessoires imprime à la plaque palmaire une descente et les fléchisseurs, privés de leur soutien finissent par être entraînés antérieurement par une nouvelle composant de

forces qui vient s'ajouter à celle déployée par la traction des muscles intrinsèques rétractés. De leur côté, les ligaments collatéraux relâchés obligent les bases des phalanges proximales à adopter une position palmaire.

3. Le déplacement des extenseurs:

La responsabilité de ce déplacement incombe à la présence de fibres transverses plus robustes dans le triangle cubital que dans la partie radiale de l'appareil extenseur. L'accumulation du tissu synovial en quantité pathologique a ainsi lieu, mais avec prédilection au niveau du versant radial et au sommet de l'articulation MP. Ce phénomène a été bien décrit par Henderson & Lipscomb¹⁸, Tsuge et coll.¹⁹, et Backhouse²⁰, Fig. 5. Une fois amorcée,

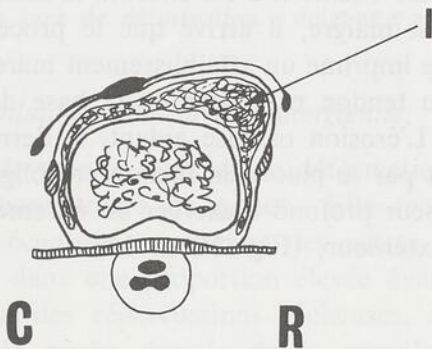


Fig. 5 — Le déplacement cubital des extenseurs. La synovite dorsale s'accumule dans la partie radiale de la poche capsulaire où les fins ligaments aponévrotiques sont plus faibles qu'au bord cubital. 1 — La synovite dorsale.

la poussée est secondée par la traction des *vinculae accessoriae*, astreignant les 4^e et 5^e métacarpiens et les tendons extenseurs à embrasser la position cubitale. Quoiqu'il en soit, ce déplacement des extenseurs est considéré unanimement comme un processus séquellaire et non comme une cause de la déviation cubitale des doigts (coup de vent).

D. AUX PHALANGES DIGITALES:

Tout en faisant abstraction de la notion que l'arthrite rhumatoïde constitue une entité diffuse, il faut admettre que les déformations ayant lieu aux articulations interphalangiennes possèdent un cachet particulier. En effet, les IPP forment des charnières simples et doivent leur stabilité d'une part à la proximité osseuse et d'autre part aux ligaments collatéraux. Le seul mouvement qui leur est permis demeure l'extension-flexion, cette dernière étant souvent une caractéristique individuelle. Néanmoins, tout en étant parées des mêmes structures que les MP, elles sont dotées des ligaments rétinaculaires

de Landsmeer qui viennent s'adosser sur un plan plus superficiel que les capsules. De cette manière, les gaines des fléchisseurs et des extenseurs demeurent réunies. Grâce à cette disposition ils sont pourvus d'un contrôle latéral sur l'appareil d'extension et peuvent déployer la dernière amplitude de 15 degrés de l'extension de la phalange distale.

1. Le col de cygne:

Cette déformation, d'après Swanson, a lieu dans une proportion de 28% des individus atteints d'arthrite rhumatoïde. Ce sont l'annulaire et le médus qui sont parmi les plus affectés; c'est un processus de synovite palmaire au-dessous de la tête de la première phalange qui amorce les perturbations. Cette masse de tissu inflammatoire cause une limitation de la flexion de l'articulation IPP. L'envahissement de la gaine tendineuse provoque une diminution d'amplitude de glissement des fléchisseurs et même de la sténose. La force des fléchisseurs est reportée vers la phalange proximale qui devient palmaire par rapport au plan de son métacarpien. À leur tour, les muscles intrinsèques contractés déjà augmentent davantage ce déplacement. L'élargissement de la capsule palmaire et l'étirement des ligaments articulaires transverses obligent les bandelettes latérales de l'appareil extenseur à suivre le mouvement, vers la face dorsale des doigts, aggravant l'hyperextension établie. En dernier ressort, le puissant fléchisseur profond, détourné de sa direction par celle-ci, plie davantage la phalange. Le résultat sera l'effondrement des unités biarticulaires tel que décrit par Landsmeer, (Fig. 6 et 7).

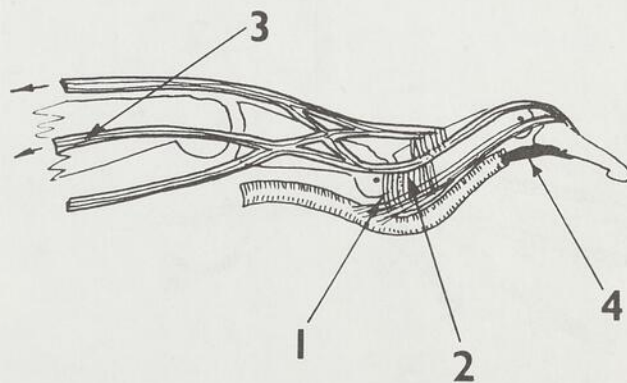


Fig. 6 — La déformation en col de cygne; les éléments responsables: 1. la synovite articulaire est plus abondante dans la « poche » antérieure de l'articulation IPP. Elle cause une obstruction à la flexion; 2. distension des ligaments rétinaculaires transverses permettant le déplacement dorsal de la dossière; 3. rétraction des muscles intrinsèques; 4. flexion importante à l'articulation IPD par le fléchisseur profond.

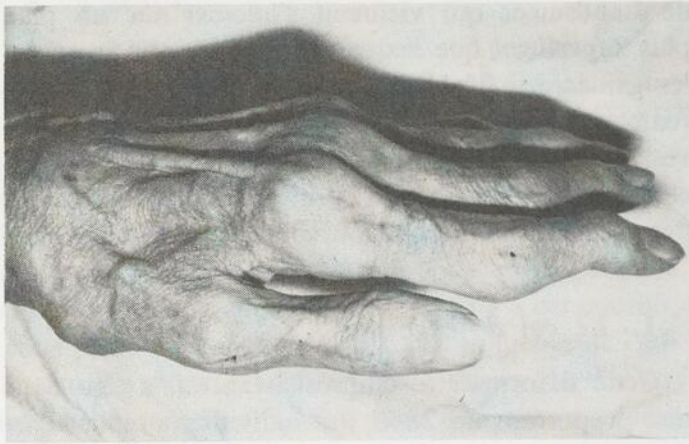


Fig. 7 — Cas type de « col de cygne ».

2. La boutonnière:

Elle intéresse surtout l'auriculaire et l'annulaire. Elle est estimée à 15%. Le point de départ réside dans la synovite dorsale qui dilate et sépare les ligaments unissant les éléments de l'appareil extenseur (surtout le ligament triangulaire). Les attaches osseuses de la bandelette médiane de l'appareil sont affaiblies et dès que le cartilage ou l'os sous-chondral se nécrosent, un raccourcissement squelettique se manifeste. La capacité de redressement de la phalange moyenne diminue et les doigts, au niveau de l'IPP, tombent en flexion, entraînant les bandelettes latérales vers le bord palmaire du doigt avec inversion de leur fonction. De nouveau, le phénomène de Landsmeer se manifeste avec comme seule différence que dans cette position, la phalange se met en extension et est attirée vers le côté dorsal par l'appareil extenseur devenu trop court et que la phalangine demeure sous l'action du fléchisseur profond. C'est la position en zig-zag du clinicien, (Fig. 8 et 9).

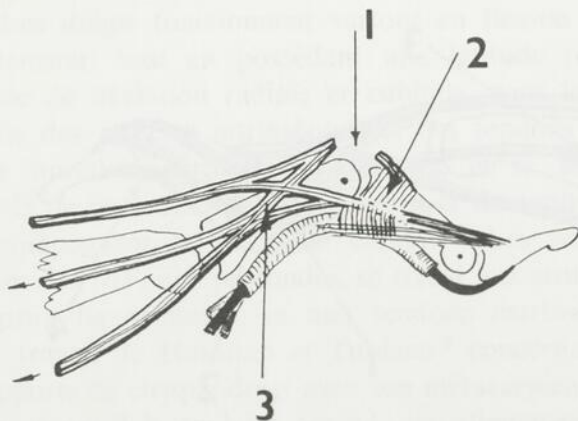


Fig. 8 — La déformation de boutonnière; les éléments responsables: 1. la synovite articulaire se trouve surtout à la face dorsale de l'articulation IPP. Elle provoque la distension capsulaire et l'étirement du tendon extenseur; 2. les fins ligaments triangulaires sont tendus et allongés permettant le déplacement palmaire des bandelettes latérales. Celles-ci fonctionnent comme fléchisseurs à la longue; 3. rétraction des intrinsèques qui exagère et la flexion de l'IPP et l'extension de l'IPD.

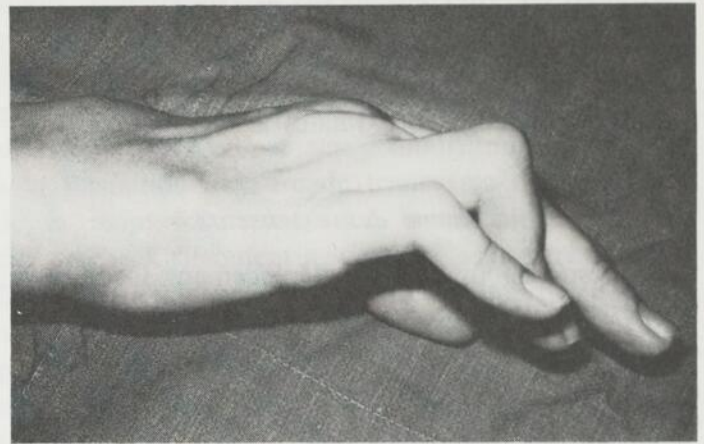


Fig. 9 — Cas type de « boutonnière ».

3. Le doigt-en-mailet:

Cette déformation siège au niveau de l'articulation IPD. Même si à cet endroit, la membrane synoviale est maigre, il arrive que le processus inflammatoire imprime un affaiblissement marqué à l'insertion du tendon extenseur de la base de la phalange. L'érosion osseuse aidant, la dernière phalange finit par se placer en flexion et oblige le puissant fléchisseur profond à exercer un étirement démesuré sur l'extenseur, (Fig. 10 et 11).

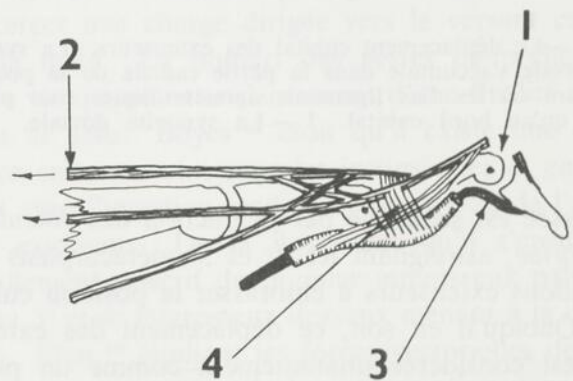


Fig. 10 — La déformation en maillet; les éléments responsables: 1. étirement ou rupture de l'extenseur; 2. traction proximale de l'appareil extenseur; son effet s'accroît sur la phalange moyenne et cause une extension de celle-ci; 3. flexion de la phalange par le puissant fléchisseur profond; 4. changement de direction des ligaments rétinaculaires transverses; ils agissent en allongeant la phalange moyenne.

E. AU POUCE:

Les deux articulations du pouce, sauf celle de la base, sont animées de mouvements de flexion et d'extension, et tenues, renforcées par les appareils capsulo-ligamentaires et tendino-aponévrotiques. Elles sont tapissées de deux longs extenseurs et de quatre muscles intrinsèques.

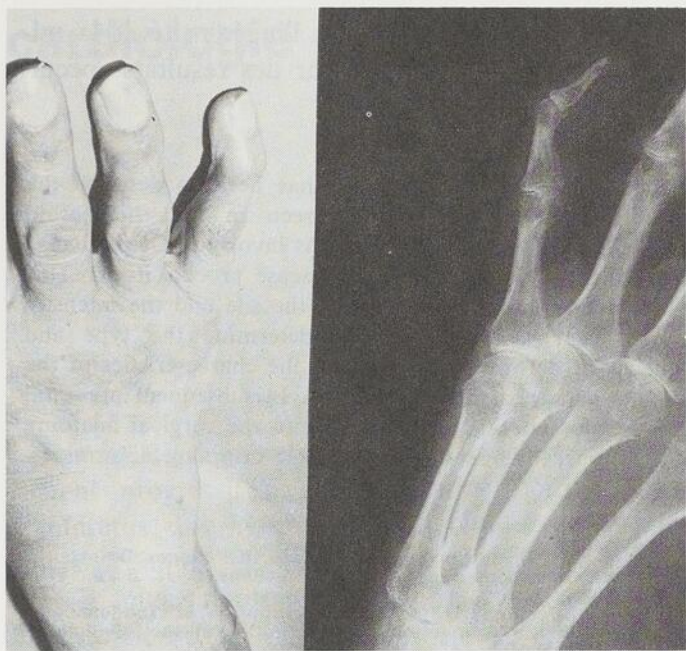


Fig. 11 — Cas type de déformation « doigt-en-mailet ».



Fig. 12 — La déformation de boutonnière au pouce.

1. L'articulation métacarpophalangienne:

Elle peut devenir le siège d'une déformation fort gênante; la boutonnière du pouce. Elle reconnaît les mêmes mécanismes que ceux des autres doigts et elle existe dans une proportion élevée évaluée à 57%. Elle a des répercussions fâcheuses, car la synovite de la poche dorsale de la capsule étire cette dernière, sépare les deux tendons extenseurs (le long et le court) et compromet d'une manière indélébile la prise du court extenseur à la base de la phalange proximale. Paradoxalement les tendons des muscles intrinsèques et même les longs extenseurs finissent par fonctionner comme des fléchisseurs. La déformation réciproque s'installe à l'articulation IP, car le long fléchisseur n'exerce plus sa pleine amplitude de mouvement et les charges imposées sur la dernière phalange dans les gestes de prise la pousse davantage en extension, (Fig. 12).

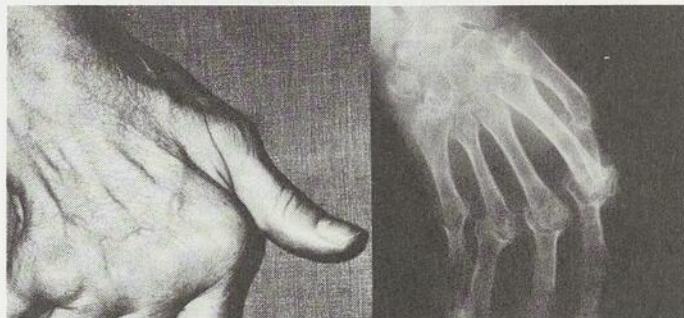


Fig. 13 — L'adduction ou déviation cubitale du pouce; cette déformation est habituellement associée avec une boutonnière.

2. La déviation cubitale du pouce:

Elle s'associe dans une grande proportion de cas, à la boutonnière. Elle est due à la rétraction de l'adducteur et elle est entretenue par une paralysie partielle des intrinsèques radiaux du pouce, ceux qui sont innervés par le nerf médian, (Fig. 13).

Enfin, une dernière éventualité peut survenir également au niveau du pouce. Elle est rare, mais désastreuse au point de vue de la fonction de l'articulation. En provoquant au niveau de la métacarpophalangienne une extension et au niveau de la phalange distale une flexion, elle constitue l'équivalent de la déformation en col de cygne des autres doigts, (Fig. 14).



Fig. 14 — La déformation de col de cygne au pouce.

Résumé

Le but de cette première présentation a été de mettre en lumière les déformations les plus fréquentes de la main rencontrées au cours des atteintes rhumatoïdes. Tout en admettant que les constatations cliniques de celles-ci ne posent nul problème à l'examineur et tout en notant que leur nature est évidente, il faut garder comme axiome que les mécanismes déclenchants ne sont pas toujours élucidés. C'est ce qui explique cette incursion dans le domaine anatomique, physiologique et biomécanique tout au long de cet exposé afin de sérier les faits les plus marquants qui contribuent à leur installation et qui ont poussé les rhumatologues et les chirurgiens de la main à faire subir aux malades

des actes thérapeutiques dont l'ingéniosité et la minutie techniques se soldent par des résultats spectaculaires.

Summary

The aim of this presentation has been to describe the different deformities frequently seen in the rheumatoid hand and to explain the mechanisms involved. Of particular importance is the nature of the disease process itself. This is the specific initiating event, but the site and the intensity of the early synovial reaction determine the type and sequence of deforming factors and the characteristics of the ultimate pattern of hand disability. In subsequent presentations greater attention will be paid to the surgical anatomy and the operative correction of these crippling deformities.

TABLEAU I

RÉSUMÉ DES DÉFORMATIONS LES PLUS COMMUNES
À LA MAIN RHUMATOÏDE

- I. *Poignet* :
 - Luxation palmaire — articulation radio-cubitale.
 - Glissement cubital (ulnar translation) — articulation carpo-radiale.
 - Raccourcissement proximo-distal.
 - Ruptures de tendons extenseurs des doigts et du pouce.
- II. *Main* :
 - Déviation radiale de l'unité carpo-métacarpienne.
 - Luxation palmaire du 4^e et 5^e métacarpiens.
- III. *Doigts* :
 - A. Articulation métacarpo-phalangienne:
 - déviation cubitale (coup de vent);
 - luxation palmaire;
 - déplacement cubital des tendons extenseurs.
 - B. Articulation inter-phalangienne proximale:
 - col de cygne (rétraction intrinsèque);
 - boutonnière.
 - C. Articulation inter-phalangienne distale:
 - doigt-en-mailette.
- IV. *Pouce* :
 - A. Articulation carpo-métacarpienne:
 - luxation externe et déformation en adduction.
 - B. Articulation métacarpo-phalangienne:
 - boutonnière;
 - col de cygne.
 - C. Articulation inter-phalangienne:
 - hyperextension;
 - hyperflexion;
 - déviation cubitale ou radiale.
- V. *Autres* :
 - Ténosynovite sténosante (doigt à ressort).
 - Syndrome de canal carpien et de Loge de Guyon.

BIBLIOGRAPHIE

1. Laine, V.A.I., Sairanen, E. et Vainio, K.: Finger Deformities Caused by Rheumatoid Arthritis. *J. Bone & Jt. Surg.*, **39-A**: 527, 1957.
2. Vaughan-Jackson, O.J.: Attrition Ruptures of Tendons as a Factor in the Production of Deformities in the Rheumatoid Hand. *Prox. Roy. Soc. Med.*, **52**: 132, 1959.
3. Kestler, O.C.: Histopathology of the Intrinsic Muscles of the Hand in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, **8**: 42, 1949.
4. Flatt, A.E.: The Care of the Rheumatoid Hand. St. Louis. The C.V. Mosby Company: 2nd Edition, 1968.
5. Swanson, A.B., de Groot, G.A., Hehl, R.W., Waller, T.J. et Boeve, N.R.: Pathogenesis of Rheumatoid Deformities in the Hand. *Surgery of Rheumatoid Arthritis*. Edited by Creuss and Mitchell. Philadelphie et Toronto, J.B. Lippincott Company, 1972.
6. Landsmeer, J.M.F.: Studies in the Anatomy of Articulation. II. Patterns of Movement of Biarticular, Bimuscular Systems. *Acta Morph. Neerl. Scand.*, **3**: 304, 1960.
7. Hakstian, R.W. et Tubiana, R.: Ulnar Deviation of the Fingers. The Role of Joint Structure and Function. *J. Bone & Jt. Surg.*, **49-A**: 299, 1967.
8. Martel, W., Hayes, J.T. et Duff, I.F.: The Pattern of Bone Erosion in the Hand and Wrist in Rheumatoid Arthritis. *Radiology*, **84**: 204, 1965.
9. Straub, L.R. et Wilson, E.H.: Spontaneous Rupture of Extensor Tendons in the Hand Associated with Rheumatoid Arthritis. *J. Bone & Jt. Surg.*, **38-A**: 1208, 1956.
10. Ehrlich, G.E., Peterson, L.T., Sokoloff, L. et Bunim, J.J.: Pathology of Rupture of Extensor Tendons at the Wrist in Rheumatoid Arthritis. *Arth. & Rheum.*, **2**: 332, 1959.
11. Smith, R.J. et Kaplan, E.B.: Rheumatoid Deformities at the Metacarpophalangeal Joints of the Fingers. A Correlative Study of Anatomy and Pathology. *J. Bone & Jt. Surg.*, **49-A**: 31, 1967.
12. Steindler, A.: Arthritic Deformities of the Wrist and Fingers. *J. Bone & Jt. Surg.*, **33**: 849, 1951.
13. Bäckdahl, M.: The Caput Ulnae Syndrome in Rheumatoid Arthritis. *Acta Rheum. Scand.*, suppl. 5, Stockholm, 1963.
14. Linscheid, R.W. et Dobyns, J.H.: Rheumatoid Arthritis of the Wrist. *Ortho Clin. of N. A.*, **2**: 649, 1971.
15. Boyes, J.H.: The Role of the Intrinsic Muscles in Rheumatoid Deformities. *The Rheumatoid Hand*. Paris. L'Expansion Scientifique Française: 63, 1969.
16. Flatt, A.E.: The Pathomechanics of Ulnar Drift; A Biomechanical and Clinical Study. Monograph, The University of Iowa, 1971.
17. Shapiro, J.S.: A New Factor in the Etiology of Ulnar Drift. *Clin. Ortho.*, **68**: 32, 1970.
18. Henderson, E.D. et Lipscomb, P.R.: Surgical Treatment of Rheumatoid Hand. *J.A.M.A.*, **175**: 431, 1961.
19. Tsuge, K., Sanada, Y. et Nagayama, Y.: Surgical Treatment of Rheumatoid Hands. *Hiroshima J. of Med. Sciences*, **15**: 103, 1966.
20. Backhouse, K.M.: Functional Asymmetry of the Hand Metacarpophalangeal Joints and its Relationship to Rheumatoid Deformities. *Prox. Roy. Soc. Med.*, **52**: 166, 1959.

INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE À 24 ANS, SANS OBSTRUCTION CORONARIENNE

Guy ROBERGE * et Michel LAFORTUNE **

INTRODUCTION

On assiste depuis quelques années à un rajeunissement progressif de la population coronarienne. L'infarctus du myocarde atteint fréquemment des sujets de moins de 40 ans et occupe une place de plus en plus importante dans un service de cardiologie moderne.

Des contrôles anatomiques et épidémiologiques récents ont insisté sur l'athéromatose comme agent causal de la pathologie coronarienne. Une histoire familiale chargée, l'hyperlipidémie de type II et le tabagisme ont été établis comme facteurs d'accompagnement importants chez le jeune coronarien. Par contre, les facteurs habituels d'obésité et d'hypertension artérielle ne jouent pas un rôle aussi prépondérant dans l'infarctus du myocarde du jeune.

La survenue chez un jeune homme de 24 ans d'un infarctus du myocarde sans étiologie décelable demeure un fait exceptionnel. L'absence de lésion significative à la coronarographie nous permet de mettre en doute les théories explicatives habituelles d'un infarctus, et d'évoquer des hypothèses différentes.

Observation

C.L., 24 ans

Dans les antécédents familiaux de ce jeune homme, retenons une histoire d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde chez la mère; par contre dix frères en bonne santé.

Les antécédents personnels révèlent de multiples hospitalisations pour des processus plutôt bénins comme une amygdalectomie, une réparation d'un kyste synovial carpien, une arthrose post-traumatique du poignet et des kystes sébacés scrotaux. Ces hospitalisations antérieures nous permettront de comparer les électrocardiogrammes avec celui de l'accident coronarien aigu.

Invalidité depuis un an et demi à la suite d'un accident à la main, le patient, subitement le 13 août dernier, a ressenti lors de son réveil des douleurs rétro-sternales

constrictives au repos, accompagnées de diaphorèse, de nausées et de vomissements. Il a été référé à l'hôpital Saint-Luc et transféré immédiatement aux soins coronariens intensifs. Lors de son arrivée, l'examen physique révélait un patient souffrant, avec un examen physique dans les limites normales; il n'y avait pas d'évidence de maladie lipémique, et plus particulièrement absence de xanthome, d'arc sénile, de xanthélasma ou de souffle au niveau des pouls périphériques. Un diagnostic provisoire d'infarctus du myocarde a été posé.

L'évolution aux soins intensifs coronariens, sauf pour un épisode de tachycardie ventriculaire transitoire, a été sans incident; la douleur a rapidement régressé et le patient n'a pas présenté de signe de défaillance cardiaque gauche au décours de l'infarctus.

Les électrocardiogrammes ont été comparés avec un tracé antérieur tout à fait normal, pris à l'âge de 22 ans (Fig. 1).

Des tracés électrocardiographiques itératifs fait à l'unité coronarienne étaient typiques d'un infarctus antérieur en évolution. Nous reproduisons ici deux tracés à titre d'illustration (Fig. 2). Ils montrent bien les séquelles d'un infarctus antérieur en évolution avec surélévation du segment ST, suivie d'une onde de nécrose et d'une inversion de l'onde T, et localisé à toute la paroi antérieure du myocarde.

Les enzymes sériés, typiques d'un infarctus du myocarde, montraient une élévation initiale des CPK et des SGOT, suivie d'une élévation légèrement plus tardive des SLDH. Les enzymes se sont normalisés sur une période de sept jours.

Aucune perturbation de sa glycémie n'a été observée même après provocation avec hydrates de carbone, et le lipidogramme était normal.

Après son transfert de l'unité coronarienne, le patient a présenté deux épisodes lipothymiques, d'étiologie indéterminée, mis sur le compte d'une hyperventilation. Il a quitté l'hôpital le 16 septembre dans un état satisfaisant.

Un mois et demi plus tard, il se représentait à la salle d'urgence amené par les policiers qui l'avaient retrouvé soi-disant inconscient sur la chaussée. L'examen physique lors de l'admission n'a révélé rien de particulier; le patient avait les yeux fermés, mais il semblait bien conscient à l'examen neurologique, et un diagnostic provisoire de simulation a été posé.

Durant son hospitalisation, le malade a représenté un nouvel épisode soi-disant lipothymique, et à la lumière de l'âge du patient, de son infarctus récent, et de ses épisodes lipothymiques inexpliqués, il fut décidé de procéder à une étude hémodynamique afin d'éliminer la présence d'une

* F.R.C.P.(C), professeur agrégé de médecine, Université de Montréal. Cardiologue.

** F.R.C.P.(C), professeur adjoint de radiologie, Université de Montréal. Radiologiste.

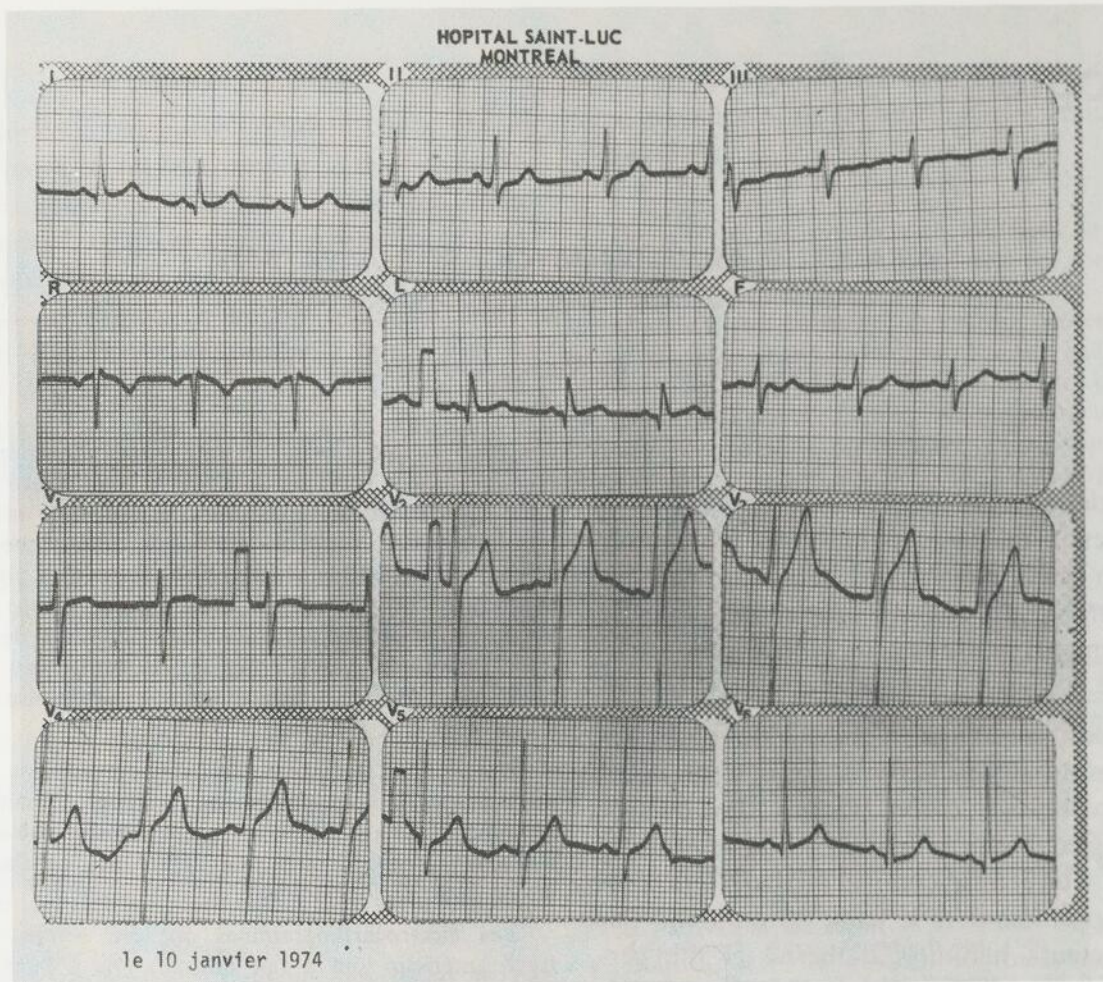


Fig. 1

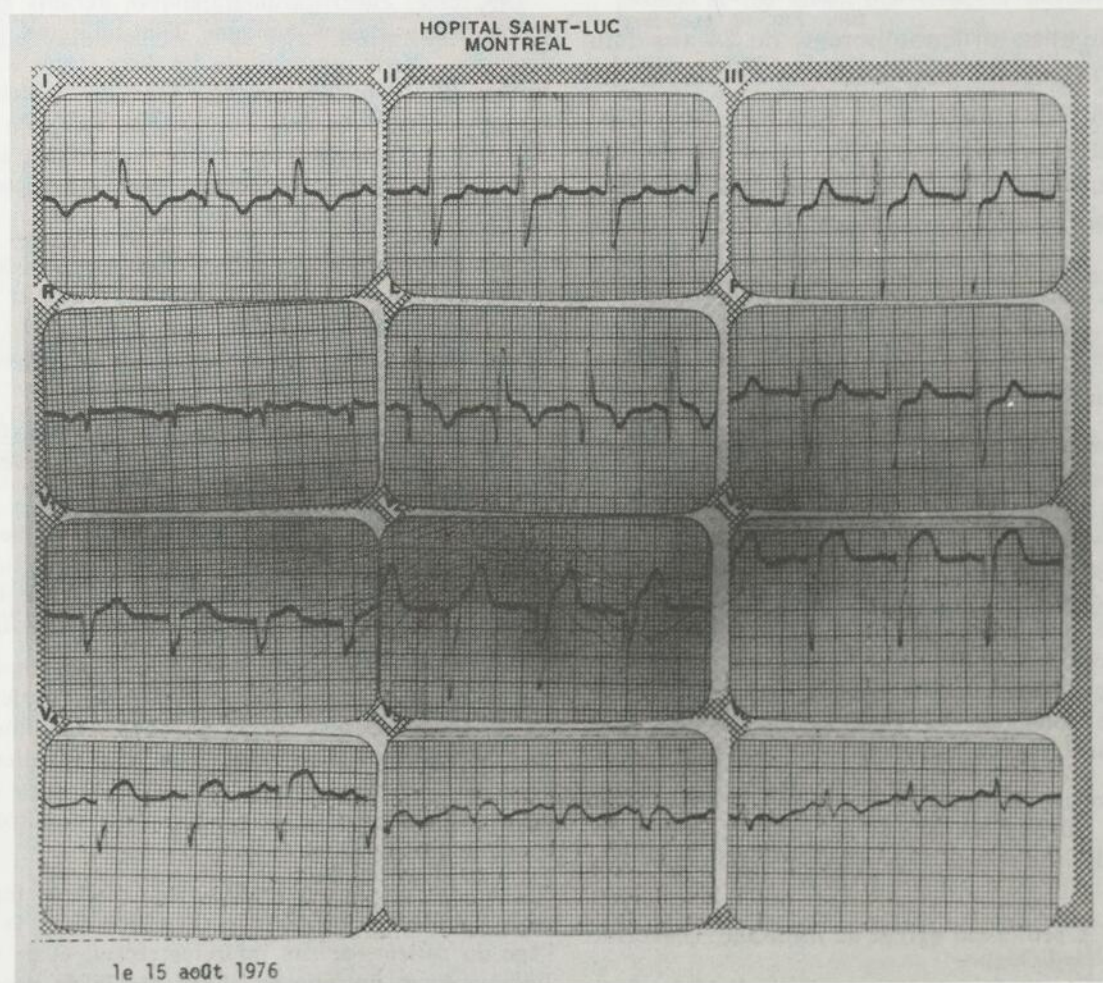


Fig. 2 a

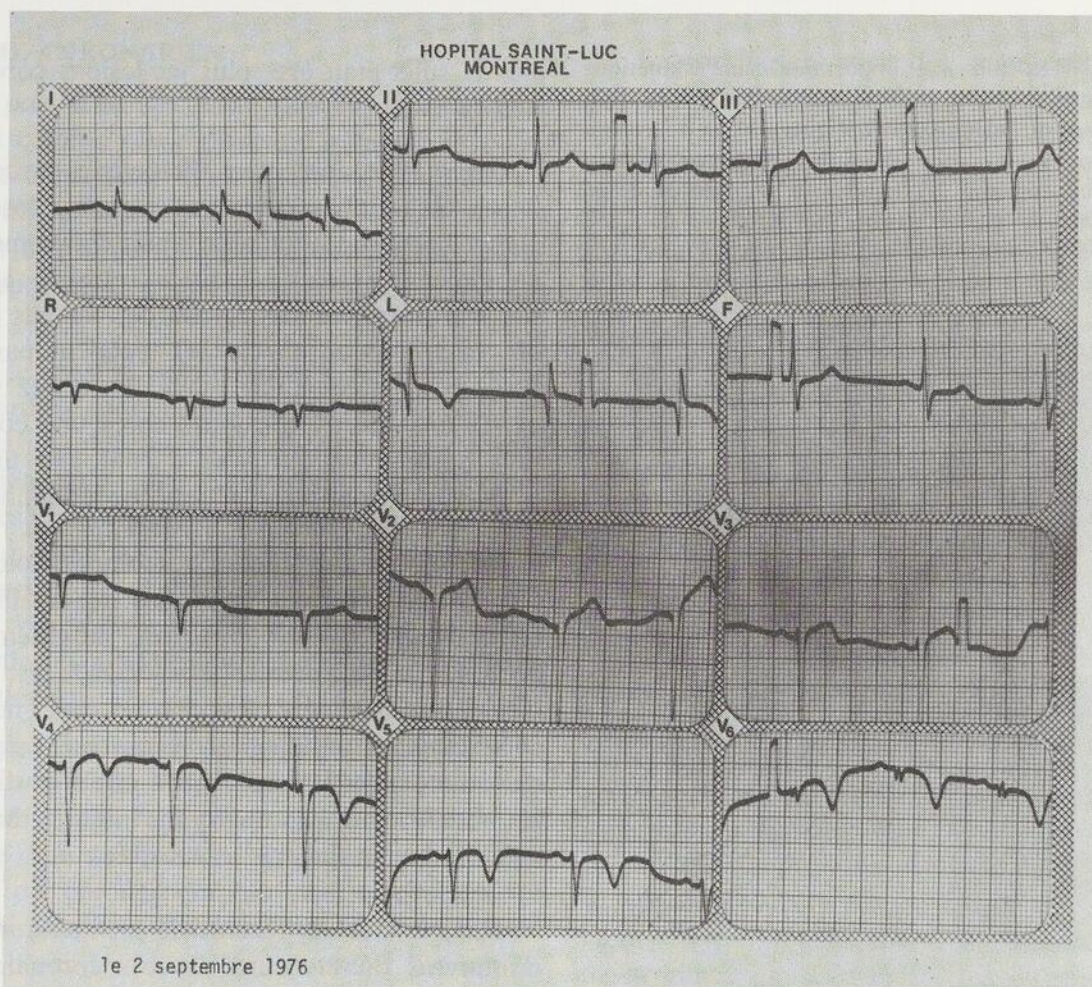


Fig. 2 b

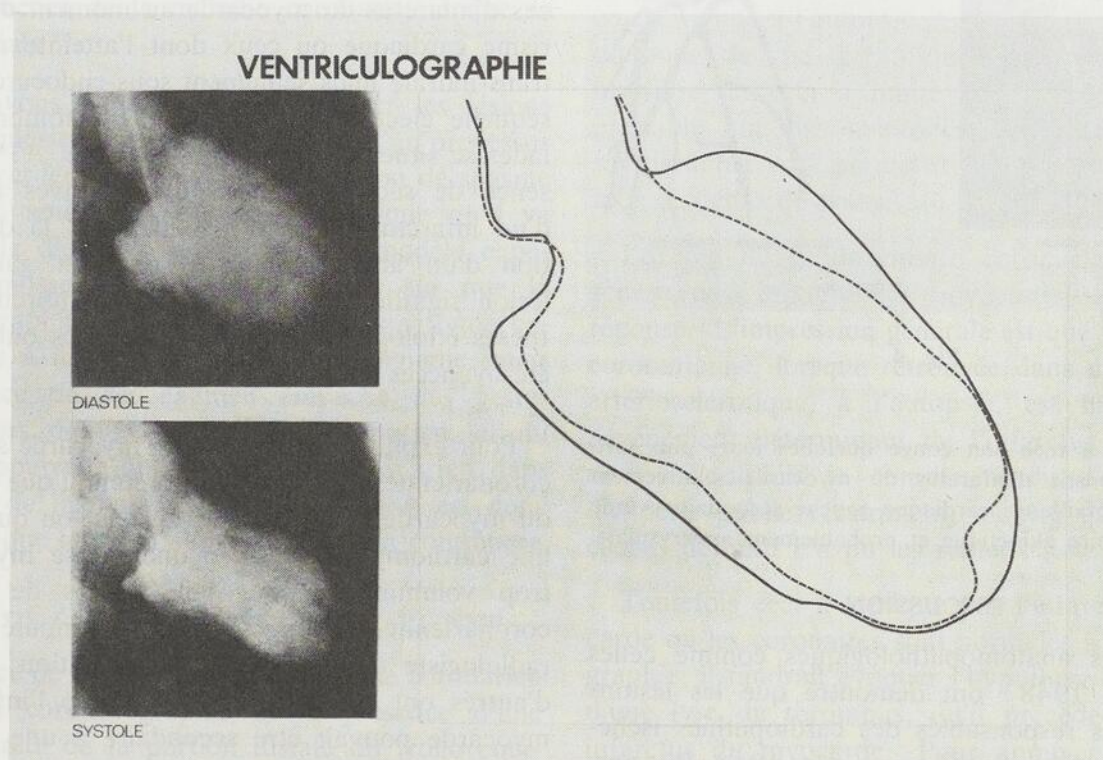


Fig. 3

source emboligène intra-cardiaque, et d'étudier le lit coronarien.

ÉTUDE HÉMODYNAMIQUE

Le 8 octobre 1976, soit moins de deux mois après l'accident coronarien aigu, un cathétérisme cardiaque gau-

che, une ventriculographie et une coronarographie ont été pratiqués par voie trans-cutanée fémorale. La manométrie a démontré des pressions ventriculaires gauches élevées à 110/26 mmHg au repos. La ventriculographie (Fig. 3) a montré une bonne opacification du ventricule gauche. L'examen attentif des événements en systole et en diastole

a démontré qu'il existait une importante zone akinétique de la paroi antéro-latérale gauche, qui sur certaines contractions apparaissait même dyskinétique.

La coronarographie droite et gauche pratiquée en plusieurs incidences, incluant les incidences céphalo-caudales, n'a démontré qu'une légère sténose harmonieuse de 25% à 30% de la portion distale du tronc commun (Fig. 4). La coronaire droite était prédominante et parfaitement normale.

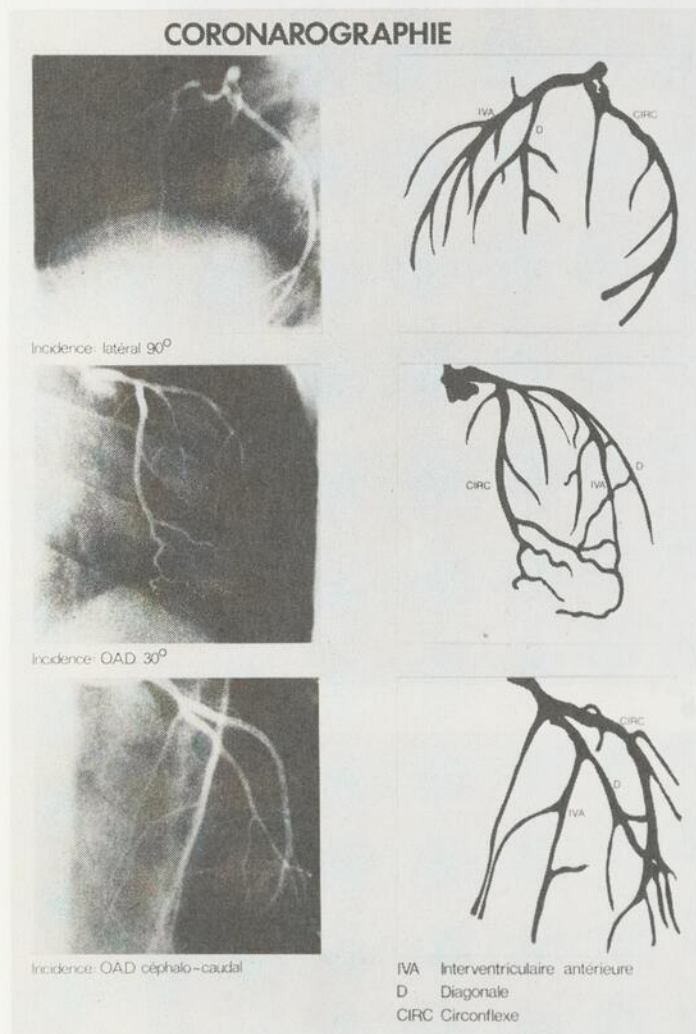


Fig. 4

Le malade a reçu son congé quelques jours plus tard avec un diagnostic d'infarctus du myocarde relativement récent et de défaillance cardiaque gauche secondaire à une zone ventriculaire akinétique et probablement anévrysmale.

DISCUSSION

Des études anatomopathologiques comme celles de Yater en 1948¹ ont démontré que les lésions coronariennes responsables des cardiopathies ischémiques chez le jeune homme de 18 à 39 ans, n'étaient pas différentes de celles retrouvées chez le sujet plus âgé, et qu'il s'agissait tant sur le plan macroscopique que microscopique d'oblitération par un processus athéromateux.

Une autre étude démontrait une relation intime entre l'âge et l'importance des lésions coronariennes:

plus le sujet était âgé, plus les lésions coronariennes étaient extensives².

Les études anatomopathologiques avec confrontation clinique ont toutefois permis d'inscrire quelques exceptions: signalons particulièrement l'étude de Lenègre et coll.^{3,4} qui a retrouvé à l'autopsie sur 472 infarctus du myocarde, 37 cas d'infarctus où les lésions coronariennes n'étaient pas significatives. Une autre étude a été faite chez un malade de 42 ans décédé dix jours après une coronarographie normale, et qui avait à l'autopsie un infarctus trans-mural sans obstruction coronarienne⁵.

À l'opposé des études anatomopathologiques, la coronarographie nous a permis de détailler le problème d'infarctus du myocarde sans démonstration de lésion coronarienne. Cet examen est venu modifier profondément les notions que nous avons concernant la pathologie coronarienne en permettant de visualiser les lésions chez le vivant et d'en faciliter les confrontations anatomocliniques basées jusqu'alors sur le matériel d'autopsie.

Dans une revue récente de la littérature⁸, 45 cas d'infarctus du myocarde avec « coronaires normales » ont été décrits. Toutefois, si on élimine les cas d'infarctus du myocarde au moment du cathétérisme cardiaque ou ceux dont l'atteinte n'était pas trans-murale mais seulement sous-endocardique sans séquelle électrocardiographique, le nombre de malades se situe à environ une trentaine^{7 à 24}. La présence de séquelles anatomiques graves à la suite d'un infarctus chez notre patient, et la démonstration d'un arbre coronarien droit et gauche sans lésion significative, soulèvent de nombreuses hypothèses étiologiques. Plusieurs théories ont d'ailleurs été avancées sur ce sujet.

Pour expliquer l'infarctus du myocarde sans lésion coronarienne, les auteurs ont prétendu que l'infarctus du myocarde n'avait jamais eu lieu, ou qu'il existait une cardiomyopathie avec une masse myocardique trop volumineuse pour les facilités de perfusion coronarienne. D'autres auteurs ont imputé à l'angi-radiologiste une mauvaise interprétation, alors que d'autres ont soulevé l'hypothèse que l'infarctus du myocarde pouvait être secondaire à une coronaropathie intra-myocardique sans atteinte des gros troncs coronariens. Enfin, le spasme coronarien et l'embolisation coronarienne avec lyse subséquente ont été invoqués récemment comme les causes les plus probables. Nous tenterons d'expliquer l'infarctus du myocarde avec coronarographie normale en retenant ces deux hypothèses.

1 — SPASME CORONARIEN

Depuis près d'un siècle, l'hypothèse d'un spasme coronarien comme cause directe d'ischémie myocardique a été débattue^{25, 26}. L'intérêt de cette théorie a été simulé lorsqu'en 1959 Prinzmetal a fait la description d'épisodes d'angine dite atypique survenant au repos et secondaires à un spasme coronarien²⁷.

Depuis, le spasme coronarien n'a cessé de hanter tous les cardiologues à la recherche d'une explication des cas d'infarctus sans athéromatose coronarienne. Bien qu'il soit relativement aisé de comprendre les conséquences ischémiques que peut entraîner un spasme coronarien sans lésion coronarienne sous-jacente, il est plus difficile d'incriminer le spasme comme facteur précipitant d'un infarctus du myocarde. Toutefois certains cas ont été décrits dans la littérature^{10, 28, 29, 35}.

Le spasme coronarien est une entité plaisante à l'esprit mais difficile à démontrer sur le plan clinique. Seule la coronarographie permet de démontrer la présence d'un spasme, mais toutefois la technique elle-même de coronarographie peut provoquer ce spasme. De plus, le spasme coronarien peut survenir à l'endroit d'une lésion athéromateuse et l'on est en droit de se demander si le spasme n'est pas plutôt la conséquence de la maladie coronarienne que sa cause initiale³⁰.

Nous avons été habitués à regarder les lésions coronariennes comme des entités fixes d'un processus chronique et lentement évolutif; la notion de spasme coronarien amène un élément dynamique qu'il va être difficile d'étudier à moins qu'un modèle expérimental puisse être développé. Bien sûr que la coronarographie permet de visualiser l'anatomie coronarienne à un temps donné de la maladie, mais l'importance de cet examen empêche des gestes itératifs lors de l'évaluation du coronarien, et du rôle que pourrait jouer le spasme coronarien dans l'étiologie de la maladie coronarienne. Il est donc prévisible que le débat sur cette question continuera.

2 — RÔLE DE LA THROMBOSE CORONARIENNE

L'absence de démonstration de spasme coronarien lors de la coronarographie et la présence d'une lésion discrète de la portion distale du tronc commun soulèvent l'hypothèse d'un processus athéromateux précoce chez un patient. Pourrait-il y avoir eu obstruction coronarienne sans séquelle sur l'arbre coronarien lui-même ?

L'enseignement classique voulait que l'angine de poitrine soit secondaire à une obstruction partielle

du lit coronarien avec des manifestations douloureuses éveillées par l'effort physique, alors que l'infarctus du myocarde résultait d'une obstruction thrombotique au site d'une lésion athéromateuse. On enseignait alors que la thrombose coronarienne se rencontrait fréquemment dans l'infarctus du myocarde.

Ces théories s'appuyaient presque exclusivement sur du matériel d'autopsie. Durant les dernières années, ce concept a été mis en doute et plusieurs rapports dans la littérature ont suggéré que le thrombus coronarien n'était pas la cause de l'infarctus, mais se formait après le début de l'infarctus. Cette hypothèse s'appuie sur du matériel d'autopsie de malades des unités de soins intensifs, où on a retrouvé une fréquence plus grande de thrombose coronarienne chez ceux qui décédaient plusieurs jours après l'infarctus du myocarde. On retrouvait en effet rarement des éléments thrombotiques chez des patients dont la mort survenait quelques heures après le début de l'infarctus. La thrombose serait secondaire à un mauvais débit engendré par l'infarctus lui-même. Certains auteurs ont appuyé cette hypothèse avec des études au fibrinogène marqué à l'iode. Le fibrinogène était injecté à des malades lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et on recherchait son incorporation dans la thrombose coronarienne à l'autopsie³⁴. Cette méthode élégante du point de vue scientifique a un caractère plutôt macabre, et ceci a limité son application. Il est probable que des méthodes plus sophistiquées de scintigraphie vont permettre prochainement d'effectuer ce genre de travail du vivant du malade.

Le rôle de la thrombose coronarienne dans la genèse de l'infarctus du myocarde demeure sans réponse. L'impression générale est que la thrombose coronarienne, lorsque retrouvée dans une coronaire artériosclérotique, à l'autopsie, est habituellement l'événement déterminant de l'infarctus du myocarde³². Toutefois le compte rendu d'une réunion d'experts publié récemment, montre qu'aucun consensus définitif n'a pu les rallier³¹.

Toutefois ceci n'explique pas l'infarctus du myocarde où les coronaires sont normales à la coronarographie; il faudrait évoquer l'hypothèse dans ces cas d'une lyse du thrombus, qu'il précède ou non un infarctus du myocarde. Pour appuyer cette hypothèse, il faudrait visualiser les coronaires à quelques reprises durant l'accident coronarien aigu.

Il existe quelques cas rapportés où une embolie coronarienne est survenue lors d'une étude hémodynamique chez des malades valvulaires avec production d'un infarctus du myocarde. Une coronaro-

graphie de contrôle cinq à huit semaines plus tard a démontré la lyse complète de l'embolie malgré la persistance des séquelles hémodynamiques de l'infarctus du myocarde, manifestées par un anévrysme ou une akinésie de la paroi ventriculaire³³. Toutefois aucun cas de coronarographie faite d'urgence lors d'un infarctus spontané, avec contrôle quelques semaines plus tard pour montrer s'il y a lyse ou non du caillot, n'a été rapporté dans la littérature.

Dans l'éventail des possibilités offertes pour expliquer l'infarctus du myocarde et les séquelles de notre patient, on pourrait retenir l'hypothèse d'une obstruction non démontrée lors de la coronarographie, vraisemblablement parce que la lyse avait fait disparaître le caillot. Seul une coronarographie au moment de l'infarctus, avec contrôle huit semaines plus tard, aurait permis d'élucider cette hypothèse.

Résumé

Le cas exceptionnel d'un infarctus du myocarde chez un jeune homme de 24 ans sans lésion coronarienne significative est rapporté. Les auteurs discutent les hypothèses de spasme coronarien et d'embolie coronarienne résorbée pour expliquer l'apparence normale du lit coronarien.

Summary

The authors have presented the case of a 24 year-old man without predisposing factors who experienced an acute myocardial infarction, well documented by clinical, enzymatic and electrocardiographic studies.

A coronary angiography with multiple injections in different projections was performed eight weeks later, and did not revealed any coronary obstruction. There was a non significant lesion on the left main coronary, but no signs of other lesion could be found. The left ventriculography in the RAO projection, revealed anterior akinesis; the left ventricular end-diastolic pressure was elevated at 26 mmHg at rest. All these findings point to sequelae of a recent myocardial infarction, without coronary obstruction.

The authors discussed different hypotheses to explain the occurrence of a myocardial infarction without coronary obstruction.

BIBLIOGRAPHIE

1. Yater W., Traum A., Spring G., Brown W., Fitzgerald R., Geisler M. et Wilcox B.: Coronary artery disease in men 18 to 39 years of age. Report of 866 cases. 450 with necropsy examination. *Amer. Heart J.*, **36**: 334-372, 481-526, 683-722, 1948.
2. Ackerman, R.F., Dey, T.J. et Edwards, J.E.: The relationship of degree of coronary atherosclerosis with age in man. *Circulation*, **1**: 645-655, 1950.
3. Himbert J. et Lenègre J.: Thromboses artérielles coronaires apparemment primitives. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **114**: 367, 1963.
4. Lenègre J., Himbert J., Froment R., Normand J. et Perrin A.: L'infarctus du myocarde sans occlusion des artères coronaires. *Actualités Cardiol.*, **10**: 357, 1961.
5. Bourassa, M.G., Rico O., Dyrda I. et Simard, P.: Infarctus myocardique rapidement mortel sans lésions coronariennes obstructives. *Cœur Méd. Intern.*, **12**: 535-539, octobre 1973.
6. Arnett, E.N. et Roberts, W.C.: Acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Circulation*, **53**: 395-400, mars 1976.
7. Campeau, L.: Myocardial infarction with normal selective coronary arteriograms. *Amer. Heart J.*, **79**: 139, 1970.
8. Potts, K., Stein P. et Houk, P.: Transmural myocardial infarction with arteriographically normal appearing coronary arteries. *Chest*, **62**: 549, 1972.
9. Henderson, R., Hansing, G., Razavi, M. et Rowe, G.: Resolution of an obstructive lesion as demonstrated by selective angiography in a patient with transmural myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, **31**: 785, 1973.
10. Cheng, T., Bashour, T., Singh, B. et Kelsner, G.: Myocardial infarction in the absence of coronary arteriosclerosis. Result of coronary spasm. *Amer. J. Cardiol.*, **30**: 680, 1972.
11. Guermontprez, J.L., Ponsaonnaille, J., Ruiz, E.R. et Maurice, P.: Infarctus myocardique et troncs coronaires normaux à l'angiographie. *Ann. Cardiol. Angéiol.*, **24** (no 2): 115, 1975.
12. Fouchard, J.: Infarctus du myocarde avec coronarographie normale. Lésions histologiques d'endartérite fibreuse. *Arch. Mal. Cœur*, **64**: 1711, 1971.
13. Sidd, J., Kemp, H.G. et Gorlin, R.: Acute myocardial infarction in a nineteen-year-old student in the absence of coronary obstructive disease. *N. Engl. J. Med.*, **282**: 1306, 1970.
14. Bruschke, A.V.G., Bruynell, K.J.J., Bloch, A. et Van Herper, G.: Acute myocardial infarction without obstructive coronary artery disease demonstrated by selective cinearteriography. *Br. Heart J.*, **33**: 585, 1971.
15. Glancy D.L., Marcus, M.L. et Epstein, S.E.: Myocardial infarction in young women with normal coronary arteriograms. *Circulation*, **44**: 495, 1971.
16. Nizet, P.M. et Robertson, L.: Normal coronary arteriogram following myocardial infarction in a 17 year-old boy. *Amer. Heart J.*, **28**: 715, 1971.
17. Dear, H.D., Russell, R.O., Jones, W.B. et Reeves, T.J.: Myocardial infarction in the absence of coronary occlusion. *Amer. J. Cardiol.*, **28**: 718, 1971.
18. Kimbiris, D., Segal, B.L., Munir M., Katz, M. et Likoff, W.: Myocardial infarction in patients with normal patent coronary arteries as visualized by cinearteriography. *Amer. J. Cardiol.*, **29**: 724, 1972.
19. Schatz, I.J., Mizukami, H., Ballagher, J. et Greenslit, F.S.: Myocardial infarction in a 14 year-old boy with normal coronary arteriograms. Studies of blood oxygen release rate. *Chest*, **63**: 963, 1973.
20. Davia, J.E., Hallal, F.J., Cheitlin, M.D. et coll.: Coronary artery disease in young patients: arteriographic and clinical review of 40 cases aged 25 and under. *Amer. Heart J.*, **87**: 689, juin 1974.
21. Khan, A.H. et Haywood, L.J.: Myocardial infarction in nine patients with radiographically patent coronary arteries. *N. Engl. J. Med.*, **291**: 427, 1974.
22. Brest, A.N., Wiener, L., Kasparian, H., Duca P. et Rafter, J.J.: Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Amer. Heart J.*, **88**: 219, 1974.
23. Regan, T.J., Wu, C.F., Weisse, A.B., Moschos, C.B., Ahmed, S.S. et Lyons, M.M.: Acute myocardial infarction in toxic cardiomyopathy without coronary obstruction. *Circulation*, **51**: 453, 1975.
24. Smith, D.C. et Viemeg, V.R.: Acute transmural myocardial infarction. *J.A.M.A.*, **229**: 811-813, 12 août 1974.
25. Latham, P.M.: Collected works New Sydenham Soc. London, 1876, vol. 1. Quoted by Friedberg, C.K. in *Diseases of the Heart*, third Edition. Philadelphia, W.B. Saunders, 1966, p. 723 (réf. 64).
26. Osler, W.: Lemleian lectures on angina pectoris. *Lancet*, **1**: 697-702, 1910.
27. Prinzmetal, M., Kennamer, R., Merless, R. et coll.: Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris. *Amer. J. Med.*, **27**: 375-388, 1959.
28. Wiener, L., Kasparian, H., Duca, P.R., Walinsky, P., Gottlieb, R.S., Hanckel, F. et Brest, A.N.: Spectrum of coronary arterial spasm. Clinical angiographic and myocardial metabolic experience in 29 cases. *Amer. J. Cardiol.*, **38**: 945-955, décembre 1976.
29. Maseri A., Mimmo, R., Chierchia, S. et coll.: Coronary artery spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man. *Chest*, **68**: 625-633, 1975.
30. Chahine, R.A. et Luchi, R.J.: Coronary arterial spasm: culprit or bystander? *Amer. J. Cardiol.*, **37**: 936-937, mai 1976.
31. Chandler, A.B., Chapman, I., Erhardt, L.R., Roberts, W.C., Schwartz, C.J., Sinapius, D., Spain, D.M., Sherry, S., Ness, P.M. et Simon T.L.: Coronary thrombosis in myocardial infarction. Report of a workshop on the role of coronary thrombosis in the pathogenesis of acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, **34**: 823-833, décembre 1974.
32. Burchell, H.B.: Pathogenesis of myocardial infarction (culpable clot?). *Amer. J. Cardiol.*, **34**: 868-869, décembre 1974.
33. O'Reilly, R.J. et Spellberg, R.D.: Rapid resolution of coronary arterial emboli. Myocardial infarction and subsequent normal coronary arteriograms. *Ann. Intern. Med.*, **81**: 348-350, 1974.
34. Erhardt, L.R., Lundman, T. et Mellstedt, H.: Incorporation of ¹²⁵I-labelled fibrinogen into coronary arterial thrombi in acute myocardial infarction in man. *Lancet*, **1**: 398-399, 1973.

BIOPSIE PULMONAIRE CHIRURGICALE: DISCUSSIONS DES INDICATIONS

Ph. GODARD¹, R. CHARBONNEAU² et G. GARIÉPY³

Le poumon est un organe largement ouvert sur l'extérieur mais il reste encore difficilement accessible à l'investigation. Dans ce domaine, l'étude histologique du parenchyme et de ses annexes semble marquer une étape supplémentaire dans l'histoire de la pneumologie, après la clinique, la radiologie et la microbiologie.

Nous rapportons l'expérience de 21 biopsies pulmonaires chirurgicales pratiquées dans un hôpital général et nous tenterons de préciser les indications de cette technique.

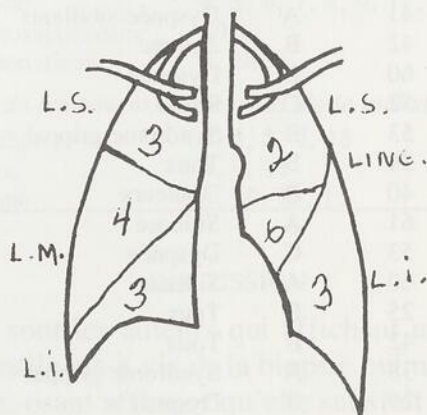
MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les malades ont été sélectionnés à partir des 482 thoracotomies effectuées à l'hôpital Saint-Luc de 1962 à 1976. Parmi les malades ayant eu une biopsie pulmonaire (31 malades), nous avons exclu les lésions numullaires qui posent d'autres problèmes, les lésions localisées à un lobe, le plus souvent néoplasiques, les biopsies faites lors de la cure chirurgicale d'un pneumothorax récidivant (un cas d'histocytose X a ainsi été diagnostiqué). Les 21 malades restants étaient atteints d'une maladie pulmonaire diffuse ou bien de lésions intéressant au moins deux lobes. Une seule intervention a été effectuée en période aiguë aucune ne l'a été dans un contexte de sévérité ou chez des patients immuno-déprimés.

Toutes les biopsies ont été faites par la même équipe chirurgicale. On a utilisé deux voies d'approche, soit antérieure par une courte incision (4 cm environ), soit postéro-latérale par une incision plus large (10 à 12 cm). Le choix de la voie d'abord dépendait de l'étendue des lésions, de leur topographie et de la présence ou non d'adénopathies médiastinales. La technique des trois biopsies¹ pleurale — parenchymateuse — ganglionnaire, n'a pas été utilisée. On n'a effectué qu'une seule biopsie chaque fois parce qu'il a été prouvé que la corrélation dans les

cas de biopsies multiples est bonne². On peut cependant déplorer que dans certains cas il n'y ait pas eu plusieurs sites de biopsie, le chirurgien ne devant pas se contenter d'anomalie macroscopique, mais devant aussi prélever du tissu pulmonaire à l'endroit où celui-ci paraît le plus représentatif³. La topographie de la biopsie a été variable (Tableau I). La lingula a été un site d'élection en raison de son abord facile, bien qu'elle soit souvent le siège d'infections non spécifiques⁴. De toute façon, à thorax ouvert, le chirurgien décide du siège exact de sa biopsie en fonction des lésions macroscopiques rencontrées. Une biopsie en coin (Wedge) a été réalisée dans chaque cas, selon la technique décrite dans la littérature. Un drain thoracique a été laissé en place pendant 24 à 48 heures.

TABLEAU I



Le matériel pulmonaire biopsié doit être manipulé avec soin et précision. Une collaboration des laboratoires est indispensable pour que toutes les techniques de préparation soient faites le plus rapidement et dans les meilleures conditions possibles.

L'étude histologique est, bien sûr, la base du travail. Toutes les lames des 21 malades ont été revues par le même pathologiste. Certains auteurs conseillent que deux pathologistes confrontent leur avis. Un morceau de la biopsie doit absolument être confié au microbiologiste pour recherche de mycose, du bacille de Koch, d'autres bactéries, pour une mise en culture. On peut également chercher un effet cytopathogène ce qui n'a pas été fait dans notre série. L'utilisation du microscope électronique de-

¹ Résident IV — Échanges France-Québec.

² F.R.C.P.(C), chef du service de pneumologie, hôpital Saint-Luc; professeur titulaire, département de médecine, Université de Montréal.

³ F.R.C.P.(C), chef du service de pathologie, hôpital Saint-Luc; professeur adjoint, département de pathologie, Université de Montréal.

vrait conduire à des études plus précises de ces fragments de parenchyme pulmonaire, d'autant plus qu'on est souvent déçu par le grand nombre de diagnostics non spécifiques obtenus par la microscopie ordinaire.

Des études plus complètes peuvent également être entreprises: immunofluorescence, biologie cellulaire, médiateurs chimiques, etc.

Ces techniques qui nécessitent des moyens importants n'ont pas été utilisées dans cette étude.

RÉSULTATS

Les complications: notre série est courte, mais aucune complication n'a été signalée et en particulier, il n'y a pas eu de décès. Rappelons la chronicité relative des maladies, l'absence de cas graves et de facteurs péjoratifs telle une néoplasie sous-jacente.

Le Tableau II donne la liste des 21 malades et les diagnostics portés par le pathologiste (dans deux cas, il s'agissait de confirmer un diagnostic de silicose). Ces étiologies peuvent être classées par catégories (Tableau III) et d'emblée on est étonné par la grande fréquence des diagnostics non spécifiques: pneumonies interstitielles (5 cas) et fibrose pulmonaire (5 cas d'étiologie indéterminée).

La révision des dossiers et la connaissance de l'évolution sauf ceux des quatre malades qui ont été perdus de vue, nous ont conduits à effectuer une relecture systématique de toutes les lames. Nous retiendrons cinq cas douteux.

Le cas no 1 avait été interprété comme bronchiolite; il s'agissait d'un jeune débardeur de 20 ans se plaignant de toux sèche et de dyspnée modérée ré-

TABLEAU II
ÉTIOLOGIES

No.	Sexe	Âge	Travail*	Syndrome dominant	Diagnostic histopathologique
1	H	20	B	Toux sèche	Poumon normal (alvéolite en foyer)
2	F	35	B	Ins. resp. aiguë	Fibrose « ancienne »
3	H	49	C	Dyspnée	HTAP* chronique + nodules fibrocaséux
4	F	68	B	Dyspnée — toux	Pneumonie interstitielle
5	H	28	C	Pneumonie	Granulomatose de Wegener
6	H	22	C	Dyspnée	Poumon normal + C.H.A.*
7	H	41	A	Dyspnée-sibillants	Pneumonie interstitielle chronique + HTAP
8	F	42	B	Asthme	Fibrose interstitielle
9	H	60	C	Dyspnée	Fibrose pulmonaire idiopathique
10	F	52	C	Radio.	Granulomatose lymphomatoïde
11	F	53	B	Syndrome grippal	Pneumonie éosinophilique chronique
12	H	59	B	Toux	Pneumonie interstitielle + fibrose
13	H	40	B	Douleurs	Sarcoïdose + fibrose
14	H	61	A	Silicose	Nodule silicotique
15	H	53	C	Dyspnée	Fibrose interstitielle + HTAP
16	H	60	A	Silicose	Silicose + fibrose interstitielle
17	H	25	B	Toux	Granulome éosinophile
18	H	42	B	Toux	Sarcoïdose
19	H	38	A	Syndrome grippal	Bronchiolo-alvéolite subaiguë + atteinte interstitielle discrète
20	F	29	B	Dyspnée	Pneumonie interstitielle chronique
21	H	16	B	Toux	Granulome éosinophile

* A = milieu exposé
B = milieu non exposé
C = milieu inconnu

* HTAP = hypertension artérielle pulmonaire
GNA = glomérulonéphrite aiguë

TABLEAU III
ÉTILOGIE PAR SYNDROME

Diagnostic	No.	Total
1) Pneumonies interstitielles	4, 7, 12, 20, 19	5
2) Fibrose pulmonaire	2 (virus?), 8, 9, 12, 13 (sarcoïdose) 15, 16 (silicose)	7
3) Sarcoïdose	13, 18	2
4) Silicose	14, 16	2
5) Poumon éosinophilique	11, 17, 21	3
6) Tuberculose	3	1
7) Angéite granulomateuse	5, 10	2
8) Poumon normal	1, 6	2

cente, avec à la radiographie une miliaire. L'évolution a été rapidement et spontanément régressive. La seule lame qui a pu être vérifiée était plutôt en faveur d'une alvéolite en foyer en voie d'organisation au sein d'un parenchyme pulmonaire normal par ailleurs. Ne s'agissait-il donc pas d'une alvéolite allergique?

Le cas n° 3 a permis de mettre en évidence un nodule fibrocaséux chez un homme de 49 ans atteint d'une cardiomyopathie primitive. Un traitement antituberculeux a été institué et prolongé pendant 18 mois, malgré l'absence de bacille de Koch à l'examen direct et à la culture. On peut se demander si le traitement était justifié.

La discussion du cas n° 4 est beaucoup plus académique; il ne s'agissait pas, en effet, d'une pneumonie interstitielle desquamative (DIP, Liebow), mais d'une banale pneumonie interstitielle (UIP). Ce diagnostic exact avait donc surtout un intérêt pronostic: bonne évolution de certaines DIP⁵.

Le malade n° 6, âgé de 22 ans, avait une histoire clinique tout à fait compatible avec un syndrome de Goodpasture et une biopsie rénale confirmait ce diagnostic. Cependant, les lésions pulmonaires étaient unilatérales ce qui est rare mais possible⁶. Une biopsie pulmonaire a été réalisée, alors que l'état du malade s'améliorait et a montré une « hémossidérose légère »; en fait, il s'agissait d'un poumon normal; l'hémossidérose rapportée par le premier rapport du pathologiste correspondait à de rares macrophages prenant modérément la coloration de Perls. La biopsie pulmonaire était-elle justifiée, alors que l'état du malade s'améliorait et que la radiographie pulmonaire se normalisait? Elle n'a pas permis d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic, puisqu'on sait que des rémissions spontanées sont possibles⁷.

La dernière discussion concerne le malade n° 18. Malgré une image radiologique peu suggestive de tuberculose et un PPD négatif, la biopsie pulmonaire concluait à une tuberculose probable et le malade a été soumis pendant 18 mois à une triple antibiothérapie antituberculeuse. L'évolution du malade, suivie dans un autre hôpital, montrait la stabilité des lésions. En vérifiant les lames, on pouvait voir des granulomes sans nécrose, assez nombreux, péri-bronchiques, fortement suggestifs de sarcoïdose.

La biopsie pulmonaire a-t-elle permis d'orienter directement la thérapeutique? Dans 12 cas, elle a débouché sur une attitude thérapeutique dite « spécifique »; 9 fois, elle n'a entraîné aucune conséquence, soit qu'il s'agissait d'un diagnostic non spécifique (cas 2, 12, 19 et 20), soit que l'évolution ait été spontanément résolutive (cas 1), soit qu'aucun

traitement n'avait été nécessaire (cas 14, 16, 17 et 21); 2 fois, un traitement, peut-être inutile, a été institué.

Les 12 traitements dits « spécifiques » ont été: 2 fois, antituberculeux; nous avons déjà discuté ces deux cas; 1 fois, un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide; 9 fois, un traitement corticoïde.

Quant à l'influence de la thérapeutique sur le cours de la maladie, on peut voir (Tableau IV) qu'elle est discutable. On peut la juger franchement positive dans un cas (malade n° 11), adaptée dans deux autres cas, (malades n° 6, 9). Rappelons que quatre malades ont été perdus de vue (malades n° 8, 10, 13 et 15).

TABLEAU IV
TABLEAU EN FONCTION DES RÉSULTATS

<i>Erreurs de diagnostic:</i>		<i>Total</i>
	1, 3, 4, 6, 18	5
<i>Influence sur le traitement:</i>		
— positive	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 18	12
— indifférente	1, 2, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 21	9
— discutable	3, 18	2
—		2
<i>Traitements institués:</i>		
— cortisone	4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15	9
— immunosuppresseur	10	1
— antituberculeux	3, 18	2
<i>Influence du traitement sur le cours de la maladie:</i>		
— discutable	3, 4, 5, 7, 18	5
— efficace	6, 9, 11	3
— inconnue	8, 10, 13, 15	4

DISCUSSION

Rares sont les auteurs qui affichent une attitude plutôt hostile vis-à-vis de la biopsie pulmonaire chirurgicale, osant affirmer qu'elle satisfait plus la curiosité du médecin que la santé du malade⁸.

Si l'on considère les résultats parmi nos 21 malades, le bilan peut apparaître assez pauvre: cinq diagnostics histopathologiques discutables; neuf diagnostics non spécifiques; efficacité modérée du traitement institué; inutilité de la biopsie dans deux cas.

TABLEAU V
COMPARAISON ENTRE LES MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

	<i>Biopsie pulmonaire à ciel ouvert</i>	<i>Biopsie pulmonaire sans thoracotomie</i>
Tissu interprétable	100%	85-90%
Diagnostic définitif	95%	67%
Morbidité	5-8%	≤ 45.5%
Mortalité	0.5-2%	0.5-1%

Cependant, les aspects positifs sont indiscutables: Seule la biopsie pulmonaire a permis d'affirmer une granulomatose de Wegener qui jusque là était considérée comme une histoplasmosse sur la foi de tests sérologiques fortement positifs; la biopsie pulmonaire a été utile pour confirmer le diagnostic de deux silicozes et éliminer une greffe néoplasique ou tuberculeuse; les deux cas de sarcoïdoses de notre série n'avaient pas pu être diagnostiqués par d'autres méthodes. Soulignons à ce sujet que, pendant la même période de temps (1962-1976), 73 diagnostics de sarcoïdose ont été portés. Ceci ne fait que confirmer que le diagnostic de cette maladie ne nécessite que rarement une telle procédure⁹; enfin, seule la biopsie pulmonaire chirurgicale a donné la clef du diagnostic pour les cas de deux granulomes éosinophiliques de la pneumonie éosinophilique chronique et des deux angéites granulomateuses, à localisation pulmonaire exclusive¹⁰.

Au total, on ne peut dire que le bilan soit négatif car les enseignements sont multiples, éclairés par les nombreuses expériences rapportées dans la littérature. Il semble en effet que les indications de cette technique se modifient actuellement. Elles ne sont pas les mêmes selon qu'il s'agit d'une maladie pulmonaire diffuse subaiguë ou chronique (la majorité de nos malades) (Tableau VI), d'insuffisance respiratoire aiguë (1 malade) ou d'un malade immunodéprimé.

TABLEAU VI
LES INDICATIONS DE LA BIOPSIE
CHEZ NOS MALADES

	<i>Nos</i>	<i>Total</i>
1) Confirmation du diagnostic:		
	14, 16, 19, 20	4
2) Surveillance de l'évolution d'une maladie connue:		
	5, 6, 14, 16	4
3) Préciser un diagnostic mal posé par autres techniques histologiques:		
— foie	1, 3, 4, 10	4
— ganglion	1, 7, 10, 11, 15, 20	6
— bronche = tous les cas		21
— transthoracique	9, 10, 14, 19	4
4) Biopsie ouverte d'emblée:		
	2, 8, 12, 13, 16, 17, 18, 21	8

LES MALADIES PULMONAIRES DIFFUSES
SUBAIGUËS OU CHRONIQUES

Le diagnostic radioclinique ne semble pas avoir fait de progrès tel qu'il puisse supprimer de telles indications. Cependant, Carrington¹¹ affirme faire ainsi le diagnostic de pneumonie éosinophilique chronique. Contrairement à l'opinion de Gaensler³,

il semble que l'étude histologique du poumon ne soit pas indispensable au diagnostic de syndrome de Goodpasture. De nouvelles techniques¹² sont développées pour détecter les hémorragies intrapulmonaires (parfois occultes) et permettre ainsi une meilleure adaptation du traitement.

Les études immunologiques ont donné lieu à de nombreux travaux^{13, 14, 15, 16}. Elles ont permis de poser des hypothèses pathogéniques mais ont introduit peu de tests spécifiques. Le problème de la sarcoïdose illustre bien ce phénomène; malgré des études extensives sur le sujet, le critère histologique reste le plus recherché par le médecin même s'il n'est pas bien souvent indispensable au diagnostic¹⁷. Les alvéolites allergiques, par contre, ont grandement bénéficié de la découverte des précipitines et il est admis que la biopsie doit pouvoir être évitée.

Il reste donc que beaucoup de diagnostics reposent encore exclusivement sur le pathologiste. Plusieurs méthodes¹⁸ sont à notre disposition et nous n'en discuterons pas la valeur relative; notons simplement qu'aucune étude comparative n'a été réalisée pour désigner la meilleure méthode. Le Tableau V semble bien prouver la supériorité de la biopsie chirurgicale; mais la biopsie transbronchique donne lieu à de nombreuses publications actuellement^{19, 20, 21, 22, 23}. Une amélioration de la technique devrait la mettre au niveau des techniques efficaces et sûres. Notons que chez l'enfant, les problèmes sont différents²⁴.

Les avantages de la biopsie chirurgicale sont en définitive indéniables. Elle est rapide. Tous les travaux soulignent sa relative sûreté, la morbidité et la mortalité étant directement proportionnelles à la gravité de la maladie^{3, 25}. Cependant, pour que le rendement de cette technique soit optimal, on ne doit pas se contenter d'une simple étude histologique. Des techniques spéciales doivent être effectuées immédiatement pour permettre une étude de la pièce au microscope électronique²⁶. Ainsi, la physiopathologie des maladies diagnostiquées peut être mieux comprise²⁷.

C'est grâce à l'examen des coupes en immunofluorescence que le rôle des antigènes anti-membranes basales du glomérule a pu être soupçonné comme étant à l'origine des lésions pulmonaires dans le syndrome de Goodpasture. De là, un traitement logique (immunosuppresseur, plasmaphérese) a été proposé. Des recherches virologiques précises peuvent également être effectuées et permettre un diagnostic plus précis. Ceci est surtout utile dans le cas d'insuffisances respiratoires aiguës².

L'intérêt médico-légal est également à prendre en considération en particulier dans le cas de maladies

professionnelles bien que, dans la législation, le critère histologique ne soit pas requis dans tous les cas.

Dans l'insuffisance respiratoire aiguë:

La biopsie chirurgicale est utilisée de plus en plus souvent; cette technique semble supérieure à la biopsie pulmonaire fermée (closed lung biopsy)². Encore faut-il l'interpréter correctement et l'utiliser avec logique. Dans les centres hautement spécialisés, ses avantages sont considérés comme immenses: elle permet une interprétation physiopathologique des phénomènes, et un pronostic, elle précise le diagnostic, en cas d'infection par exemple, elle est utilisée pour poser l'indication d'un oxygénateur à membrane (ECMO)².

Chez les malades immunocompromis^{28, 29, 30}:

Un diagnostic histologique apparaît souvent indispensable²⁸. Chez le patient, il n'existe pas d'étude comparative entre les différentes méthodes, mais la biopsie ouverte semble la plus efficace (65% de diagnostics contre 35% pour la ponction aspiratoire et 45% pour la biopsie à l'aiguille²⁹). Une notion d'urgence doit être ajoutée chez ces malades et un geste doit être envisagé si le diagnostic n'est pas fait dans les 48 heures ou si le malade s'aggrave rapidement. Mais là encore, le diagnostic histopathologique n'est pas toujours possible et de faux négatifs ont été rapportés³¹.

CONCLUSION

On peut rarement donner une conclusion définitive en médecine et la biopsie pulmonaire chirurgicale ne faillit pas à la tradition. Neff³², dans un éditorial récent, donne une bonne approche de la conduite à tenir, notamment dans les maladies pulmonaires diffuses subaiguës ou chroniques. Avec lui, soulignons la nécessité d'une enquête clinique, radiologique, biologique et immunologique aussi complète que précise. La biopsie pulmonaire chirurgicale est une technique utile. Ses indications doivent être aussi précises que possible et dans l'avenir sa place ira peut-être en diminuant sans jamais disparaître totalement.

Résumé

La biopsie pulmonaire chirurgicale est une technique fréquemment employée; ses indications sont encore imprécises; son absolue nécessité est contestée.

21 malades atteints d'une maladie pulmonaire diffuse subaiguë et chronique dans 20 cas et aiguë 1 fois ont subi une telle biopsie. Aucune complication n'a été notée.

12 fois, un traitement orienté en a été la conséquence (cortisone: 9 fois, immunosuppresseur: 1 fois, antituberculeux: 2 fois); si dans 3 cas on peut juger la thérapeutique comme efficace, elle a été discutable dans 5 cas, 4 malades ont été perdus de vue. Les indications de la biopsie chirurgicale sont discutées.

Summary

Surgical lung biopsy is a frequently utilized technique whose indications remain ill defined and its absolute indications are still controversial.

21 patients with subacute diffuse lung disease and 1 patient with acute disease were submitted to this procedure. No complications were noted.

In 12 cases this procedure resulted in a specific therapy (cortisone in 9 cases, antituberculous therapy in 2). In 3 cases this specific therapy was useful, however in 5 others its utility was open to question. 4 patients were lost to follow-up.

The indications of surgical lung biopsy are discussed.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aaron, B.L., Bellinger, S.B. et coll.: Open lung biopsy: a strong stand. *Chest*, **59**: 1, jan. 1971, p. 18-22.
2. Hill, J.D. et coll.: Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J. Thorac. cardiovascul. Surg.*, **71**: no. 1, janv. 1976, 64-71.
3. Gaensler, E.A., Ball Moister, M.V. et Hamm, J.: Open lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *New England J. of Medicine*, **270**: no. 25, 18 juin 1969, p. 1319-1331.
4. Ray, J.F. et coll.: Open pulmonary biopsy: 19 years experience with 416 consecutive operations. *Chest*, **69**: 1, janv. 1976, 43-47.
5. Liebow, A.A., Steer, A. et Billingsley, J.G.: Desquamative interstitial pneumonia. *Am. J. Med.*, **39**: sept. 1965, 369-404.
6. Crofton, J. et Douglas, A.: Respiratory diseases — 2e ed. Blackwell scientific publications.
7. Seaton, A., Meland, J.M. et Lapp, N.L.: Remission in Goodpasture's syndrome: report of two patients treated by immunosuppression and review of the literature. *Thorax*, **26**: 1971, 683-688.
8. Lincoln, C.P., Grover, F.L. et Trinkle, J.D.: Open Versus needle lung biopsy of the lung. How valuable to the Patient? *J. Cardiovascul. Surg.*, **69**: 4, avril 1975, p. 12-19.
9. Klassen, K.P.: Open lung biopsy: a strong stand (Editorial). *Chest*, **59**: 1, janv. 1971, p. 2-3.
10. Carrington, C.B. et Liebow, A.A.: Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am. J. Med.*, **41**: oct. 1966, 497-527.
11. Carrington, C.P. et coll.: Chronic eosinophilic pneumonia. *New England J. Med.*, **280**: 10 avril 1969, no. 15, p. 787-798.
12. Ewan, P.W., Jones, H.A., Rhodes, C.G. et Hughes, J.M.B.: Detection of intrapulmonary hemorrhage in Goodpasture's syndrome. *New Engl. J. of Med.*, **295**: 16 déc. 1976, no. 25, 1391-1396.
13. Ponanni, P.P., Frymoyer, J.W. et Jacox, R.F.: A family study of idiopathic pulmonary fibrosis: a possible dysproteinemic and genetically determined disease. *Am. J. Med.*, **39**: sept. 1965, 411-421.
14. Gottlieb, A.J., Spiera, H., Teirstein, A.S. et Siltzbach, L.E.: Serological factors in idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Am. J. Med.*, **39**: sept. 1965, p. 405-410.
15. Kravis, T.C., Ahmed, A. et coll.: Collagen-specific immunity mediated in vitro by T-lymphocytes from patients with pulmonary fibrosis (Abstract). *Am. Rev. Resp. Dis.*, **113**: 4, avril 1976, p. 70.
16. Conn, D.L., McDuffie, R.C., Holley, K.W. et Schroetter, A.L.: Immunologic mechanisms in systemic vasculitis. *Mayo Clin. Proceed.*, **51**: août 1976, 511-518.
17. Editorial: Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Br. Med. J.*, **4**: (5996): 540-541, 6 déc. 1975.
18. King, E.G., Bachynski, J.E. et Mielke, B.: Percutaneous trephine lung biopsy: evolving role. *Chest*, **70**: 2, août 1976, p. 212-216.
19. Zavala, D.C.: Pulmonary hemorrhage in fiberoptic transbronchial biopsy. *Chest*, **70**: 5 nov. 1976, p. 584-588.
20. Anderson, H.A., Miller, E. et Pernatiz, P.: Lung biopsy: Transbronchoscopy, percutaneous, open. *Surg. Clin. North. Am.*, **53**: 785-793, 1973.

21. Sahn, S.A. et coll.: Diagnosis of miliary tuberculosis by transbronchial lung biopsy. *Br. Med. J.*, **2**: (5972), 667-668, 24 juin 1975.
22. Andersen, H.A. et Fontana, R.S.: Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary disease: Technique and results in 450 cas. *Chest*, **62**: 125, 1972.
23. Zavala, D.C.: Diagnostic fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, **68**: 1, juil. 1975, p. 12-19.
24. Toyama, W.M. et Reyes, C.N.: Open lung biopsy in infants and children. *Arch. Surg.*, **103**: 195, 1971.
25. Baker, R.R., Lee, J.M. et Carter, D.: An evaluation of open lung biopsy. *Johns Hopkins Med. J.*, **132**: 103, 1973.
26. Brody, A.R. et coll.: Preparation of human lung biopsy specimens by perfusion-fixation. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **112**: (5), 645-649, nov. 75.
27. Bates, D.V., Macklem, P.T., Christie, R.V.: *Respiratory function in disease* — 2e ed. 1971. W.B. Saunders Company.
28. Rosen, P.P., Martini, N. et Armstrong, D.: Pneumocystis carinii pneumonia: Diagnostic by lung biopsy. *Am. J. Med.*, **58**: (6) 794-802, juin 1975.
29. Greenman, R.L., Goodall, P.T. et King, D.: Lung biopsy in immunocompromised hosts. *Am. J. Med.*, **59**: oct. 1975, p. 488-496.
30. Lau, W.K., Young, L.S. et Remington, J.S.: Pneumocystis carinii pneumonia: Diagnosis by examination of pulmonary secretions. *JAMA*, **236**: 21, 22 nov. 1976, 2399-2402.
31. Hughes, R.L. et coll.: Lung biopsy in the acutely ill: When and how? *Chest*, **62**: 484, 1972.
32. Neff, T.A.: Lung biopsy: How vs. whom? (Ed.) *Chest*, **70**: 2, août 1976, p. 201.

médecine nucléaire

LE GALLIUM-67 ET SON UTILITÉ DANS LA RECHERCHE DE LÉSIONS CANCÉREUSES ET INFLAMMATOIRES

François LAMOUREUX¹ et Raymonde CHARTRAND²

INTRODUCTION

Depuis la première utilisation clinique de ce radionucléide en 1969 par Edwards et Hayes¹, le Gallium-67 est en voie de devenir à l'instar des Polyphosphates marqués au Technétium-99m (Tc-99m)², un des apports radioisotopiques les plus considérables des dernières années dans l'arsenal diagnostique des lésions cancéreuses et inflammatoires.

Depuis 1974, nous utilisons dans notre service le Gallium-67 et son utilité clinique est maintenant bien établie.

Ses principales indications sont le dépistage de lésions cancéreuses et une contribution à leur diagnostic différentiel, la recherche de foyers inflammatoires ou infectieux dans tout contexte de fièvre d'origine indéterminée ou de recherche d'abcès, la classification et par la suite l'évaluation de la réponse thérapeutique des lésions lymphomateuses et finalement l'évaluation d'adénopathies suspectes.

Le Tableau I résume les principales indications cliniques.

¹ Docteur en médecine, M.Sc., L.M.C.C., C.S.P.Q., F.R.C.P.(C), A.B.N.M., Service de médecine nucléaire, Hôpital Saint-Luc, 1058 St-Denis, Montréal, Québec, H2X 3J4.

² Docteur en médecine, L.M.C.C., C.S.P.Q., F.R.C.P.(C), A.B.N.M., Professeur adjoint de clinique, Université de Montréal, Chef du service de médecine nucléaire, Hôpital Saint-Luc, 1058 St-Denis, Montréal, Québec, H2X 3J4.

Toute demande de tirés à part doit être adressée aux auteurs.

TABLEAU I

PRINCIPALES INDICATIONS CLINIQUES DU GALLIUM-67

1. Détection et classification des maladies lymphomateuses.
2. Évaluation de la réponse au traitement et détection précoce des récurrences des lésions lymphomateuses.
3. Hépatome.
4. Tumeurs du médiastin.
5. Tumeurs pulmonaires.
6. Recherche d'abcès.
7. Fièvre d'origine indéterminée.
8. Toute lésion inflammatoire ou infectieuse.

MÉTHODE ET TECHNIQUE

Le Gallium-67 est un isotope radio-actif du Gallium et il est surtout un émetteur de rayons gamma de 93 (40%), 184 (24%), 296 (22%) et 388 (7%) kiloélectrons - volt (Kev). Aucune particule radioactive type bêta ou alpha n'est émise.

Sa période, c'est-à-dire le temps où la moitié de la substance sera disparue sous forme d'énergie est d'environ 78.1 heures. Habituellement on injecte par voie intra-veineuse (I.V.) au patient le Gallium-67 sous forme de Citrate à raison de 60 microcuries (μ ci) par kilogramme (kg) de poids corporel.

Chez le patient normal (Fig. 1), le citrate de Gallium-67 se distribue immédiatement dans tout l'organisme et de façon relativement homogène au niveau du foie, de la rate, des tissus de la moelle osseuse et de l'os, des parenchymes pulmonaire et cérébral³.

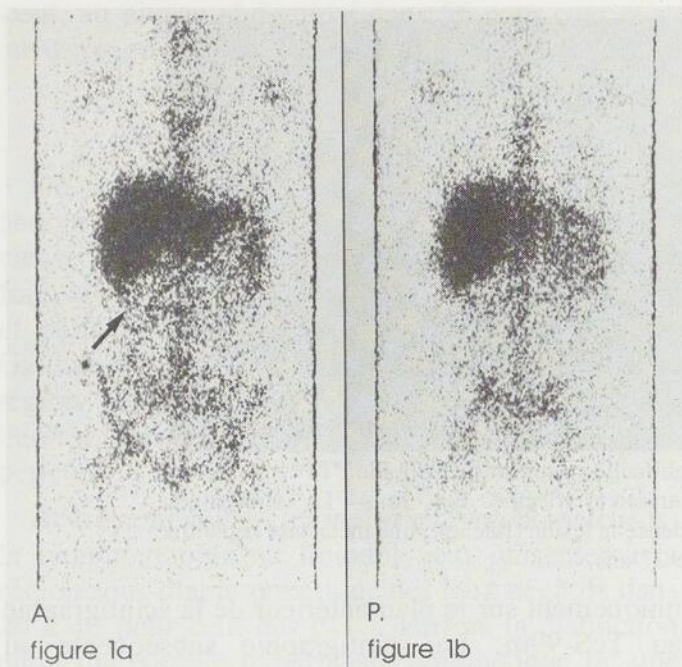


Fig. 1 — Scintigraphie normale 72 heures post-injection intraveineuse de 3mCi de Gallium-67 chez une patiente dans un contexte de recherche d'abcès. Fig. 1a. — Plan antérieur : noter la présence d'activité résiduelle légère dans l'intestin. Fig. 1b. — Plan postérieur.

Parfois on retrouve une accumulation légèrement plus marquée au niveau des glandes salivaires, lacrymales et mammaires. Environ 26 pour cent de la dose s'élimine précocement par la voie rénale et par la suite de façon prédominante par la voie digestive. La concentration sérique demeure relativement élevée pendant 24-48 heures et diminue progressivement par la suite.

Comme on obtient un taux adéquat élevé *tissu cible/sang* de Citrate de Gallium-67, 48-72 heures post injection I.V., on procède habituellement à l'étude scintigraphique des différentes régions d'intérêt du patient à ce moment.

Si l'on doit procéder à une évaluation de la région abdominale ou pelvienne, on donne au patient dans les 48-72 heures précédant l'examen scintigraphique de légers laxatifs, car, comme à ce moment, la voie principale d'élimination du Citrate de Gallium est le tractus gastrointestinal, sa présence dans l'intestin pourrait rendre difficile le diagnostic différentiel de foyers d'hypercaptation à ces niveaux.

MÉCANISME DE LOCALISATION ANORMALE

En présence de tissu inflammatoire ou infectieux, on observe une concentration prédominante du Citrate de Gallium-67 au niveau de ces tissus inflammés et à la microautoradiographie surtout à l'intérieur des lysosomes des macrophages assemblés à ces sites⁴. On n'en connaît pas le mécanisme exact de localisation, mais il semble qu'il s'effectuerait un

marquage *in vivo* des macrophages stimulés se dirigeant vers ces sites d'inflammation ou d'infection.

En présence de tissu néoplasique malin, on a constaté expérimentalement et par la suite cliniquement que certains types de cellules tumorales, telles que dans les tumeurs lymphomateuses, pulmonaires, primitives du foie et dans certains mélanomes et thymomes, concentraient de façon nettement préférentielle le Citrate de Gallium-67. On croit que ces cellules tumorales possèdent en commun une abondance des groupes sulfidryls activés et que le Gallium-67 irait s'y fixer préférentiellement.

Il est à noter que dans la mononucléose ou dans les cas de ganglions hyperplasiques il n'existe pas ordinairement de fixation anormale de Citrate de Gallium-67.

LES LÉSIONS CANCÉREUSES

Le Gallium-67 n'est pas un radionucléide spécifique pour les lésions cancéreuses, mais plusieurs tumeurs malignes présentent une affinité importante qui se traduit par des foyers d'hypercaptation.

C'est ainsi que les tumeurs malignes primitives pulmonaires sont détectées à 85-95 pour cent des cas^{5,6}. Il ne semble pas actuellement que le type histologique influence le degré de captation. Les métastases pulmonaires sont souvent également mises en évidence et il n'est pas possible de faire le diagnostic différentiel entre les tumeurs primitives ou secondaires.

Tout foyer d'hypercaptation pulmonaire doit être considéré comme une lésion cancéreuse jusqu'à preuve du contraire après avoir éliminé une lésion inflammatoire ou infectieuse.

De même en est-il des tumeurs primitives du foie où l'hépatome est détecté dans environ 90 pour cent des cas avec ou sans alpha-foetoprotéines positives^{7,8}. Dans la recherche de l'hépatome chez un patient et surtout chez le cirrhotique, la scintigraphie hépatique au Citrate de Gallium-67 doit nécessairement compléter toute scintigraphie hépatique habituelle au Sulfure de Colloïde ou au Phytate marqué au Tc-99m qui présente des zones d'hypocaptation ou une distribution non homogène du radionucléide.

Une lésion hépatique (primaire ou secondaire), quelle que soit sa nature, apparaîtra comme une zone plus ou moins bien délimitée d'hypocaptation à la scintigraphie au TcS-99m ou Phytate. Si la scintigraphie au Citrate de Gallium-67 de cette même lésion ne met pas en évidence d'hypercaptation, on pourra raisonnablement exclure la présence d'un hépatome, d'une tumeur lymphomateuse ou d'une lésion inflammatoire à ce niveau.

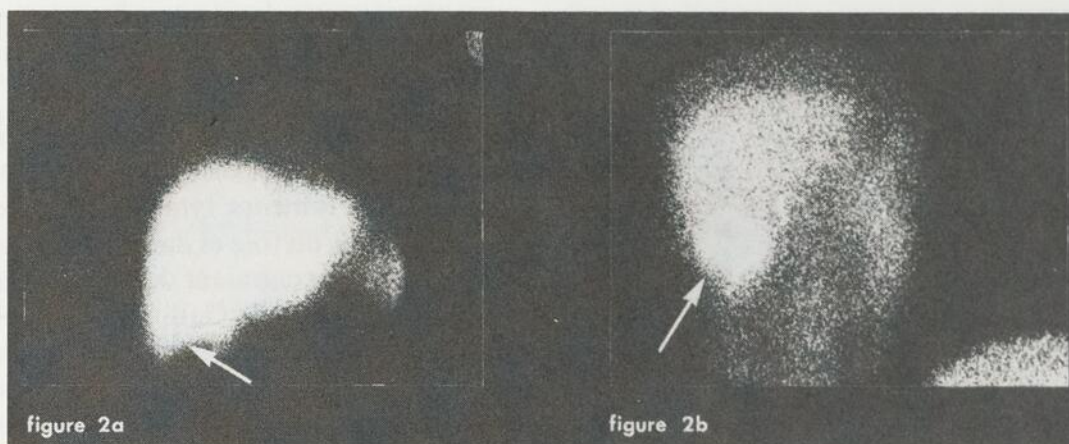


Fig. 2 — Fig. 2a — À la scintigraphie hépatique habituelle au sulfure de Colloïde $^{99}\text{Tc}^m$, on note une zone douteuse d'hypocaptation en périphérie en antérieure (flèche). Fig. 2b. — La scintigraphie hépatique au Gallium-67 met très nettement en évidence la lésion (flèche) : une métastase hépatique d'un réticulosarcome ovarien chez une patiente de 27 ans.

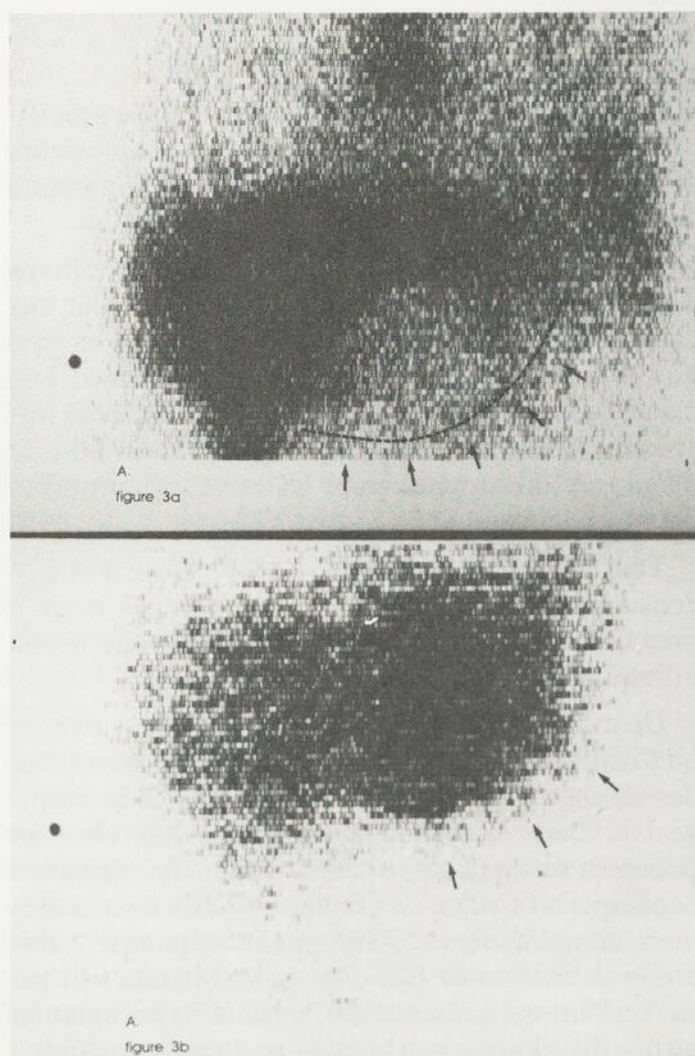


Fig. 3 — Patient de 62 ans cirrhotique connu. Fig. 3a. — À la scintigraphie au phytate $^{99}\text{Tc}^m$, plan antérieur, on note une zone d'hypocaptation en projection du lobe gauche (flèches). Fig. 3b. — La scintigraphie hépatique au Gallium-67 délimite au même niveau un foyer d'hypercaptation. Il s'agissait d'un hépatome greffé sur un foie cirrhotique.

La Fig. 2 illustre bien un cas de métastase hépatique d'un réticulo-sarcome ovarien où l'on a une zone douteuse d'hypocaptation visualisée à la périphérie

uniquement sur le plan antérieur de la scintigraphie au TcS-99m. La scintigraphie subséquente au Gallium-67 confirme très nettement la présence d'une lésion à ce niveau. De même en est-il sur la Fig. 3 un exemple, où une scintigraphie au Gallium-67 nous a permis d'établir la présence d'un hépatome chez un cirrhotique ayant présenté une zone hypofonctionnelle à la scintigraphie hépatique au Phytate-Tc-99m. Le Tableau II résume les principales indications de la scintigraphie hépatique au Gallium-67.

TABLEAU II

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES ZONES HYPOFONCTIONNELLES SUR LA SCINTIGRAPHIE HÉPATIQUE AU SULFURE DE COLLOÏDE OU AU PHYTATE-TC-99M

1. Néoplasie et abcès des autres lésions focales.
2. Hépatome sur cirrhose.
3. Lésion périphérique douteuse.
4. Variations anatomiques.

Cependant, c'est dans la recherche et la classification de l'extension des processus lymphomateux que le Gallium-67 connaît actuellement une de ses applications la plus extensive.

Dans la plupart des grands centres de diagnostic et de traitement des patients atteints de maladies lymphomateuses et surtout de la maladie de Hodgkin, la scintigraphie au Gallium-67 fait partie du protocole initial d'évaluation diagnostique. Car en plus d'être une technique non envahissante, la scintigraphie au Gallium-67 permet une évaluation de tous les sites primaires ou métastatiques possibles d'atteinte lymphomateuse chez un patient. Un examen négatif n'exclut pas la présence de maladie mais va détecter en général une lésion active au niveau du médiastin dans environ 95 pour cent des cas, au niveau cervical dans 85 pour cent, au niveau axillaire dans 64 pour

cent, au niveau abdominal dans 56 pour cent et au niveau inguinofémoral dans 46 pour cent des cas^{9, 10}.

CORRÉLATION AVEC LA LYMPHOGRAPHIE AU LIPIODOL

On constate que là où la lymphographie abdomino-pelvienne au lipiodol est la plus silencieuse soit le médiastin, les régions axillaires, le foie, la rate, les ganglions coeliaques périciliaques et périhépatiques, la scintigraphie au Citrate de Gallium-67 est la plus sensible. Pour le reste de la région abdominale et des chaînes lymphatiques iléo-fémorales, la lymphographie au lipiodol est supérieure.

Actuellement dans les maladies lymphomateuses, la lymphographie au lipiodol peut présenter à la région sous-diaphragmatique des faux négatifs dans 20 à 40 pour cent des cas¹¹. Parfois la distinction entre une simple hyperplasie lymphatique ou une infiltration néoplasique s'avère très ambiguë. C'est pourquoi d'ailleurs on procède dans plusieurs centres à des laparotomies exploratrices de classification lors de lymphographie sous-diaphragmatique négative. En associant la scintigraphie au Citrate de Gallium-67 à la lymphographie au lipiodol, on augmente la possibilité de détection de foyers néoplasiques pré-laparotomie.

On retrouve aussi des lésions médiastinales détectées au Gallium-67 mais négatives à la radiographie pulmonaire et à la tomographie du médiastin⁵.

La Fig. 4 illustre un cas de lymphome lymphocytaire à localisation cervicale gauche unique. La scintigraphie au Citrate de Gallium-67 ne se limite pas

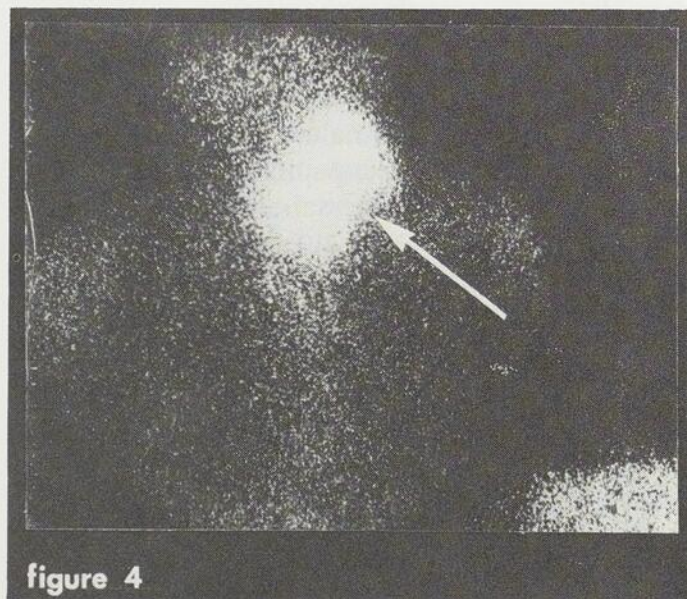


Fig. 4 — Scintigraphie de la région cervicale, du médiastin et des 2 régions axillaires au Gallium-67, plan antérieur. On note une zone bien délimitée d'hypercaptation à la région cervicale gauche (flèche). Diagnostic final: lymphome lymphocytaire Ia chez une patiente de 50 ans.

seulement à l'évaluation initiale du processus lymphomateux d'un patient, mais permet d'apprécier la réponse thérapeutique et en suivant régulièrement les patients aux 3 ou 6 mois, à contribuer à détecter précocement les récives¹³.

En effet sous l'effet d'une chirurgie excisive, d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie adéquate et effective, les foyers néoplasiques d'hypercaptation se négativent.

La Fig. 5 en est une excellente illustration.

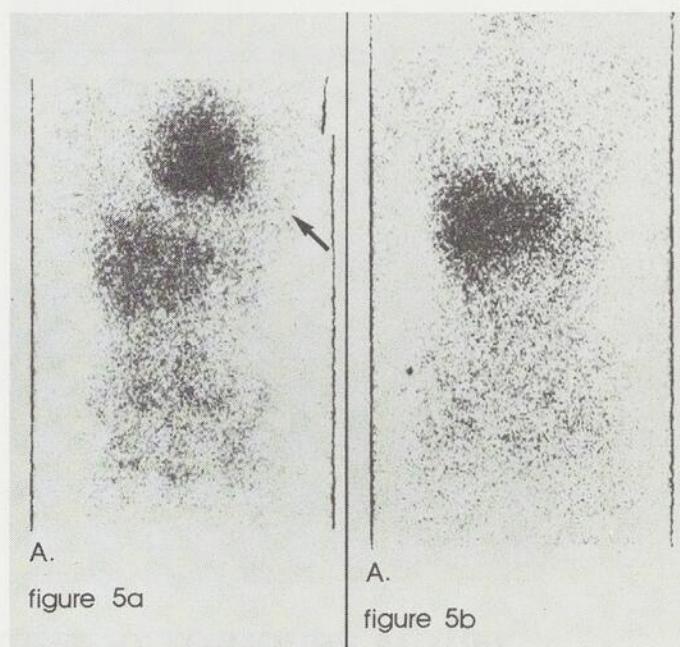


Fig. 5 — Scintigraphie au Gallium-67 chez une patiente de 24 ans avec maladie de Hodgkin à localisation médiastinale et pulmonaire gauches. Fig. 5a — Foyer très net d'hypercaptation région médiastinale et pulmonaire gauches. Fig. 5b — 5 mois post-traitement par radiothérapie la nouvelle scintigraphie au Gallium-67 est normale. L'examen au Gallium-67 confirme la réponse adéquate au traitement et ne met pas en évidence de récive.

LES LÉSIONS INFLAMMATOIRES ET INFECTIEUSES

Dans les fièvres d'origine indéterminée, tout tissu infectieux quelle qu'en soit l'étiologie est susceptible de se présenter à la scintigraphie au Gallium-67 comme des zones d'hypercaptation. Si on emploie une technique adéquate, on peut détecter la majorité des abcès¹³. C'est pourquoi chez les patients présentant une fièvre d'origine indéterminée en période postopératoire, la scintigraphie au Gallium-67 est utilisée pour détecter, confirmer ou infirmer la présence d'un abcès. Cet abcès de la paroi abdominale (Fig. 6) a été ainsi trouvé chez un patient présentant un état fébrile en période postopératoire.

Dans la recherche des abcès sous-diaphragmatiques, la scintigraphie combinée foie-poumons avec macroagrégats ou microsphères et

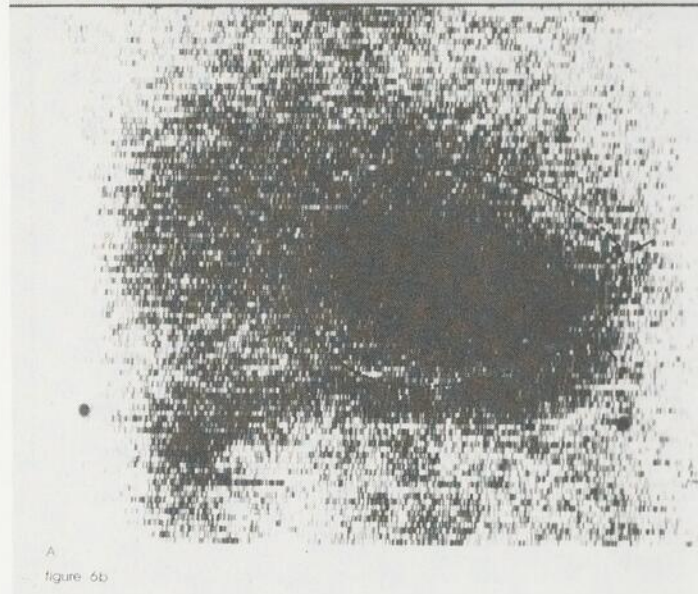
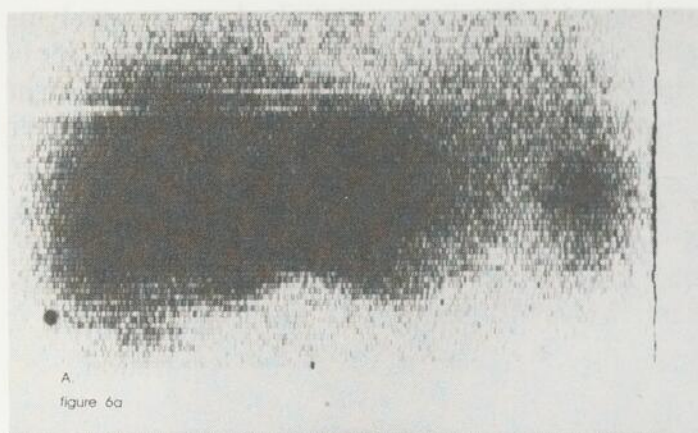


Fig. 6 — Cas d'un jeune patient ayant subi un cathétérisme de la veine ombilicale sans complication. Un mois plus tard, le patient consulte pour douleur à l'épigastre. Fig. 6a — Scintigraphie au sulfure de Colloïde $^{99}\text{Tc}^m$, pas d'évidence de lésion. Fig. 6b — La scintigraphie abdominale au Gallium-67 met en évidence (flèche) un foyer très net d'hypercapturetion. Diagnostic opératoire: abcès de la paroi abdominale.

sulfure de Colloïde marqués au Technétium-99m demeure fort utile pour obtenir une information immédiate. Cependant dans les cas douteux, la scintigraphie au Gallium-67 permet de confirmer ou d'infirmer la présence d'un abcès sous-diaphragmatique.

Aussi tous les processus inflammatoires aigus tels que les pyélonéphrites, les pneumonies infectieuses, chimiques ou de radiation, les cholécystites, les thrombophlébites, les ostéomyélites, les plaies chirurgicales et autres sont autant de lésions susceptibles de présenter des foyers d'hypercapturetion. Un cas de péritonite vraisemblablement à la poudre de talc a ainsi été mis en évidence (Fig. 7).

CONCLUSION

Le Gallium-67 n'est pas un radionucléide pour un type particulier de tumeur ou de tissu inflammatoire ou infectieux. En plus des tumeurs énumérées dans

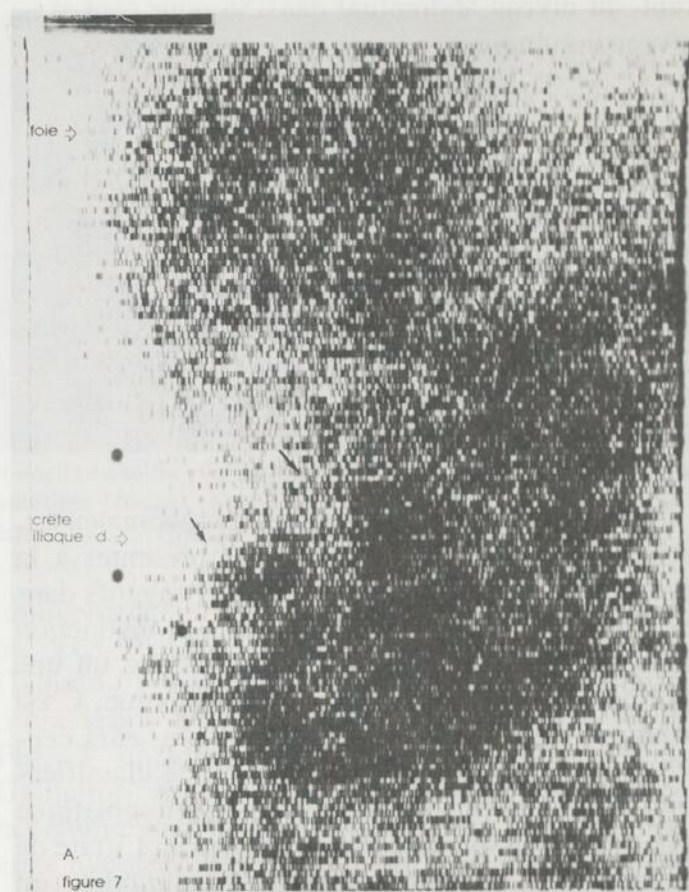


Fig. 7 — Scintigraphie abdominale au Gallium-67 chez une patiente de 17 ans présentant une sensibilité abdominale diffuse 17 jours post-appendicectomie. On note une hypercapturetion anormale intéressant surtout le flanc gauche, la partie médiane de l'abdomen et la fosse iliaque droite (flèches). Il s'agissait vraisemblablement d'une péritonite.

cet exposé, plusieurs autres tumeurs primitives ou secondaires peuvent également à l'occasion présenter des taux élevés de capturetion.

Une scintigraphie positive, c'est-à-dire présentant une hypercapturetion anormale, signe définitivement la présence d'un processus pathologique; cependant, le contraire n'est pas nécessairement vrai.

Aucune méthode d'investigation actuelle soit clinique, radioisotopique, radiologique ou autre ne permet de détecter à 100 pour cent un processus pathologique; cependant replacée dans son contexte clinique, la scintigraphie au Gallium-67 s'inscrit comme une technique hautement sensible et valable dans la recherche de lésions inflammatoires et infectieuses, dans la recherche de certains processus tumoraux tels que par exemple les néoplasies primitives pulmonaires, médiastinales et hépatiques et surtout dans l'évaluation pré et post traitement des maladies lymphomateuses.

Cet examen non invasif n'exige qu'une seule injection intra-veineuse et peut être pratiqué chez tout patient.

Résumé

On présente dans cet exposé une courte revue des applications d'une récente technique radioisotopique, la scintigraphie au Gallium-67. On insiste sur son application dans le processus diagnostique de certaines lésions cancéreuses et inflammatoires. On expose brièvement les mécanismes postulés de localisation du Gallium-67 au niveau de ces lésions.

Summary

The clinical applications of a recent radioisotope technique, Gallium-67 scintigraphy is presented. The authors stress its use in the process of detection and follow-up of some cancerous and infectious lesions. The mechanisms of uptake are discussed.

REMERCIEMENTS

Les auteurs désirent remercier le personnel de la photographie médicale et Mademoiselle Liette Babin pour leur collaboration à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. Edwards, C.L. et Hayes, R.L. : Tumor scanning with Gallium-67 citrate : *J. Nucl. Med.*, **10** : 103-105, 1969

2. Lamoureux, F., Lamoureux, J., Raymond, G. et Le Buis, F. : La scintigraphie osseuse au Polyphosphate en oncologie : *Union Méd. Canada*, **103** : 1255-1262, 1974
3. Nelson, B., Hayes, R., Edwards, L., Kniseley, R. et Andrews, G. : Distribution of Gallium in human tissues after intravenous administration : *J. Nucl. Med.*, **13** : 92-100, 1972.
4. Burleson, R., Johnson, M. et Head, H. : *In vitro* and *in vivo* labeling of rabbit blood leukocytes with 67 Ga-citrate: *J. Nucl. Med.*, **15** : 98-101, 1974.
5. Cellerino, A., Filippi, P.G., Chiantaretto, A. et Borasio, P. : Operative and pathologic survey of 50 cases of peripheral lung tumors scanned with Gallium-67 : *Chest*, **64** : 700-705, 1973.
6. Deland, F., Sauerbrunn, B. et coll. : Ga-67 citrate imaging in untreated primary lung cancer: preliminary report of cooperative group : *J. Nucl. Med.*, **15** : 408-411, 1974.
7. Suzuki, T., Matsumoto, Y. et coll. : Serum alpha-fetoprotein and Ga-67 citrate uptake in hepatome : *AmT. Roentgenol Rad. Therapy and Nucl. Med.* : 627-633, 1974.
8. Lomas, F., Dibos, P. et Wagner, Jr. : Increased specificity of liver scanning with the use of Ga-67 citrate : *N. Engl. J. Med.*, **286** : 1323-1329, 1972.
9. Johnston, G., Benua, R.S., Teates, C.D. et coll. : Ga-67 citrate imaging in untreated Hodgkin's disease : preliminary report of cooperative group : *J. Nucl. Med.*, **15** : 399-403, 1974.
10. Greenlaw, R., Weinstein, M. et coll. : Ga-67 citrate imaging in untreated malignant lymphoma : preliminary report of cooperative group : *J. Nucl. Med.*, **15** : 404-407, 1974.
11. Ainsenberg, A. : Malignant lymphoma : *N. Engl. J. Med.*, **288** : 935-941, 1973.
12. Henkin, R., Polcyn, R. et Quinn, J. : Scanning treated Hodgkin's disease with Ga-67 citrate : *Radiology*, **110** : 151-154, 1974.
13. Littenberg, R., Taketa, R. et coll. : Gallium-67 for localization of septic lesions : *Annals Int. Med.*, **79** : 403-406, 1973.

orthopédie

LA CLAVICULECTOMIE: TRAITEMENT TOUJOURS ACTUEL

Luc PILON, FRCS(C)¹, Jean-Paul PERREAULT, FRCS(C)²,
Gabriel JEAN³ et Lesly GERMAIN³

INTRODUCTION

Le traitement actuel des fractures pathologiques des os longs s'oriente vers un traitement chirurgical, utilisant les ostéosynthèses et le méthylméthacrylate en tant qu'adjuvant,¹ dans le but de soulager la douleur, faciliter les soins infirmiers et assurer une meilleure fonction, tout en diminuant la durée du séjour hospitalier. Cependant, une autre intervention plus radicale peut solutionner ce problème des fractures pathologiques aux dépens du squelette appendiculaire.

¹ Luc Pilon, F.R.C.S.(C), chirurgien orthopédiste de l'hôpital Saint-Luc, membre actif.

² Jean-Paul Perreault, F.R.C.S.(C), urologue, chef du service d'urologie, hôpital Saint-Luc, membre actif.

³ Gabriel Jean et Lesly Germain, résidents du programme d'orthopédie Édouard Samson, U. de Montréal.

Toute demande de tirés à part doit être adressée au docteur Luc Pilon, centre d'orthopédie Dorchester, 235 est, boulevard Dorchester, Montréal, H2X 1N8.

Une confrontation à ce problème s'est récemment produite dans notre service et nous profitons de l'occasion pour résumer la situation face aux fractures pathologiques de la clavicule.

Observation clinique 1.

Il s'agit d'un patient de 61 ans, droitier, en bonne santé apparente, à l'emploi du gouvernement et musicien à ses heures, qui sans histoire de traumatisme, lors de la rotation de la tête a ressenti une douleur au niveau de la clavicule droite. Il ajoute avoir présenté des phénomènes douloureux irréguliers à l'épaule droite dans le passé. Il n'a pas présenté de perte de poids récente ou de fatigue anormale. Il consulta à l'hôpital Brome-Missisquoi où des Rayons-X démontraient une fracture de la clavicule droite, en son tiers moyen, sur une lésion lytique possible. On notait une impotence fonctionnelle du membre supérieur droit et une tuméfaction de 6 cm x 8 cm, sensible à la palpation et localisée à la clavicule droite.

Une ponction-biopsie à l'aiguille fut pratiquée et un diagnostic d'hypernéphrome métastatique à la clavicule fut posé. Le patient fut transféré à l'hôpital Saint-Luc pour suite d'investigation et traitement. Une immobilisation en 8 lui fut prescrite.

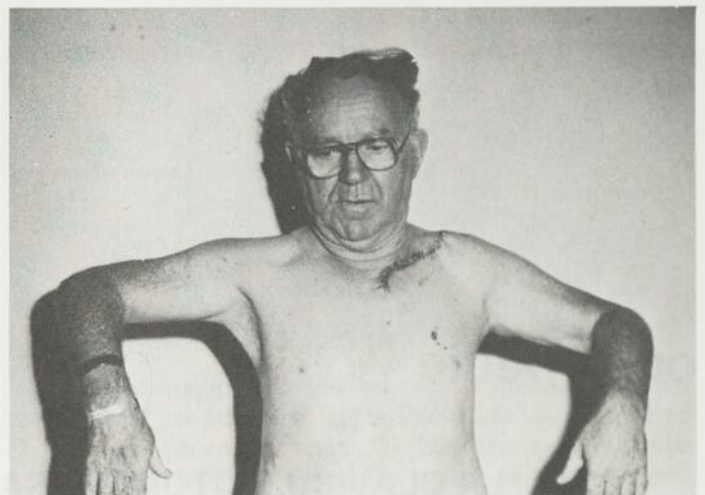
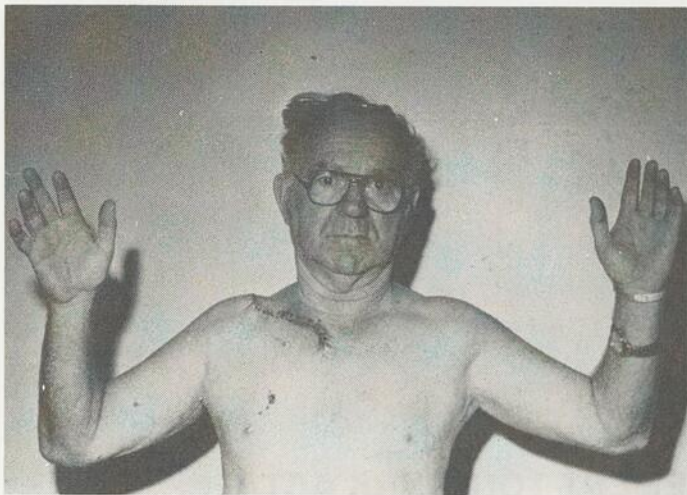
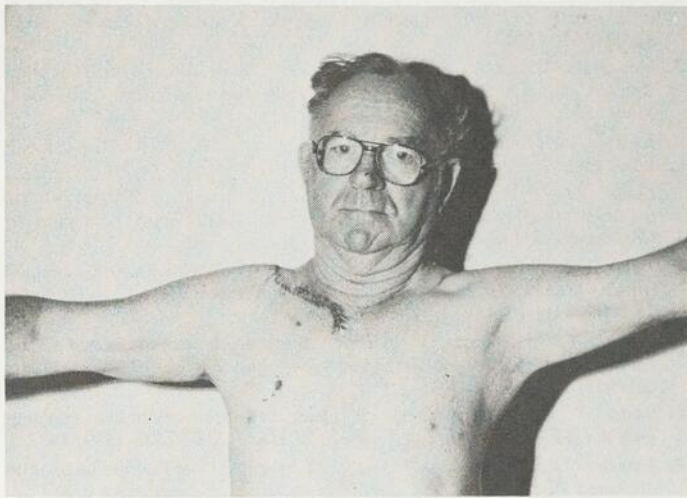


Fig. 1 — Mouvements actifs de la ceinture scapulaire et de l'épaule après une (1) semaine. a) Abduction à 80°. b) Antépulsion à 80°. c) Rotation externe à 70°. d) Rotation interne à 90°.

Laboratoire

Le patient est de groupe sanguin O Rh négatif, la sédimentation corrigée à 34 mm/heure. Le taux d'hémoglobine est à 14.6 gm% et l'hématocrite à 43.1%; les leucocytes à 7,000/mm³ avec une différentielle normale. La glycémie est à 120 mg%, la créatinine à 1.2% et l'azote uréique à 43 mg%. Le bilan phospho-calcique révèle une phosphatase alcaline à 53 Unités Bodanski, le calcium à 10.2 mg% et le phosphore à 3.3 mg%. L'analyse des urines a démontré une hématurie microscopique à 2+, une densité à 1021, un pH à 5.0 et des traces de protéines. L'ECG était normal.

Investigation radiologique

Le Rayon-X pulmonaire était normal. La série métastatique ne révélait que l'atteinte de la clavicule droite et la pancartographie osseuse ne démontrait qu'un seul foyer d'hypercaptation au même niveau. L'aortographie abdominale et l'artériographie sélective de l'artère rénale droite décelaient un hypernéphrome de 8 cm au rein droit.

Traitement et évolution

Dans un premier temps, une néphrectomie radicale droite et une surrénalectomie droite furent pratiquées. L'examen pathologique confirma le diagnostic clinique et nota l'absence de métastase ganglionnaire. À la période postopéra-

toire, le patient présenta un iléus réflexe prolongé de même que de l'atélectasie pulmonaire, le tout entrant dans l'ordre par un traitement approprié. Dans un deuxième temps, le patient subit une claviculectomie droite radicale. La physiothérapie commença le lendemain afin de renforcer la musculature de la ceinture scapulaire. Aucun déficit sensitivo-moteur ne fut noté au membre supérieur, sauf une légère hypoesthésie au site de la cicatrice. Une semaine après, les mouvements actifs de l'épaule droite se présentaient ainsi: Abduction à 80°, antépulsion à 80°, rétropulsion à 40°, rotation interne à 90° et rotation externe à 70° (Fig. 1). La plaie était belle et le patient reçut son congé après promesse de suivre conjointement la clinique des tumeurs et la clinique d'orthopédie.

COMMENTAIRES

L'abondance de la littérature concernant le traitement des fractures pathologiques des os longs omet souvent la fracture de la clavicule¹. Par ailleurs, la claviculectomie radicale fait peur, bien que l'on ait pratiqué celle-ci dans des cas de néoplasie de la clavicule (Myélome), de non-union de fracture, d'arthrose acromio-claviculaire et sterno-claviculaire, de dislocation acromio-claviculaire de même que dans certains cas d'ostéomyélite chronique de la

clavicule². La pratique de cette technique peut entraîner une atteinte neuro-musculaire et/ou pulmonaire, et fonctionnelle². En effet, la fonction de la clavicule en soi est de relier par l'intermédiaire de l'articulation sterno-claviculaire le membre supérieur au squelette axial et de servir à la transmission des forces inhérentes au poids du membre. L'exérèse de la clavicule a souvent fait croire qu'un affaissement de la ceinture scapulaire pouvait se produire malgré le fait qu'une bonne récupération fonctionnelle du trapèze ait été notée. Toutefois, les mouvements scapulaires semblent légèrement restreints du fait qu'ils ne sont présents que si les mouvements au niveau des articulations acromio-claviculaire et sterno-claviculaire sont libres³. Il semble donc que le retour à une fonction quasi normale de l'épaule soit relié à une bonne récupération du trapèze.

D'autre part, le traitement dans ce type de lésion amène un autre point de discussion. L'identification d'un hypernéphrome et une investigation adéquate pour exclure toute autre métastase amène dans un premier temps à pratiquer une néphrectomie avant toute considération d'amputation; le cancer primitif pouvant être soit inopérable ou démontrant un envahissement lymphatique rétropéritonéal extensif. L'amputation devient donc indiquée, si la résection du cancer primitif est complète⁴. La claviculectomie radicale représente une amputation peu élargie comparativement à la désarticulation inter-scapulo-thoracique⁵, particulièrement si la lésion est du côté dominant. Les résultats fonctionnels et résiduels doivent être expliqués au patient en ce qui regarde les deux techniques ci-haut citées. Le pronostic semble bon et laisse le patient apte à accomplir encore son travail, compte-tenu d'une réadaptation plus courte. L'amputation d'un membre lors de cancers métastatiques doit être individualisée et reposer sur un bon jugement clinique.

Résumé

L'indication de la claviculectomie radicale, dans un cas de métastase isolée d'un hypernéphrome, associée à une fracture pathologique, demeure un traitement actuel à considérer. Malgré notre courte expérience, nous croyons que la fonction du membre supérieur est rapidement récupérée et que l'intervention demeure moins mutilante que la désarticulation inter-scapulo-thoracique. Toutefois, cette intervention doit être individualisée et se baser sur un bon jugement clinique.

Summary

Radical Claviculectomy is still an actual treatment of pathological fractures of long bones, specially in renal carcinoma metastases. In spite of our short experience, and this our first case, we believe that the functional recuperation of the upper limb is rapidly recovered and that this surgery is less mutilating than the one seen in fore quarter amputation. However, this surgery should be individualized and be based on good clinical judgment.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier les médecins de l'hôpital Brome-Missisquoi, qui nous ont dirigé le malade et les membres du service d'orthopédie de l'hôpital Saint-Luc soit les docteurs Jean-Marie Cloutier, Guy Lafond, Jean-Guy Lafortune et Paul Décarie qui ont apporté leur aide lors de discussion de ce cas; de même nous remercions les résidents qui nous ont assisté sur ce cas et les gens de la photographie médicale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Douglass, H.O., Shukla, S.K. et Mindell E.: Treatment of Pathological Fractures of Long Bones Excluding Those Due to Breast Cancer. *J. Bone Joint Surg.*, **58-A**: 1055-1061, 1976.
2. Kochhar, V.L. et Srivastava, K.K.: Anatomical and Functional Considerations in total Claviculectomy. *Clin. Orthop.*, **118**: 198, 1976.
3. Sarrafian, S.K.: Functional anatomy of the Upper Limb, Chap. 2, Atlas of Orthotics, Biomechanical principles and Application, AAOS, Mosby, 1975.
4. Francis, K.C.: The Role of Amputation in The Treatment of Metastatic Bone Cancer. *Clin. Orthop.*, **73**: 61, 1970.
5. Crenshaw, A.H. (Ed): Campbell's Operative Orthopaedics. Mosby Co, edit, Saint-Louis, 1971, p. 877.

postface

À CHACUN SON DÛ

La Rédaction de L'Union Médicale du Canada recevait, le 9 décembre 1976, du Conseil des médecins et dentistes du Centre hospitalier universitaire Saint-Luc, une lettre signée par un membre de notre Conseil d'administration, le docteur Camille Dufault, offrant de présenter en mai 1977 un numéro spécial contenant les travaux de ses confrères des équipes de recherche scientifique, des cliniciens de toute discipline et des chercheurs de laboratoire, anxieux de participer à l'évolution rapide de la connaissance médicale au Québec.

Le présent numéro comprend 25 articles diversifiés dont l'éventail a été largement ouvert à l'intention de nos lecteurs par l'organisateur, celui qui avait formulé la demande de cette livraison, prévu le choix des textes et guidé leur acheminement vers le pupitre de la rédaction jusqu'au moment de la mise en page.

Le lecteur qui a parcouru le sommaire de ce numéro, choisi les articles qui l'attiraient et médité sur leur contenu, doit ce régal scientifique et littéraire à l'esprit ouvert de son organisateur, le docteur Camille Dufault, et de ses dévoués collaborateurs.

Édouard DESJARDINS

chronique d'échocardiographie

ÉCHOCARDIOGRAPHIE — III.

LA STÉNOSE AORTIQUE

Gérard TREMBLAY, F.R.C.P.(C)

LA RACINE DE L'AORTE ET LA VALVULE AORTIQUE NORMALE

L'anatomie échocardiographique de la racine de l'aorte et de la valvule sigmoïde aortique a été amplement décrite¹. En bref, la racine de l'aorte apparaît comme deux lignes parallèles dont les échos représentent les parois antérieure et postérieure de l'aorte. Les mensurations en systole sont de moins de 2.2 cm². À l'intérieur de cette racine de l'aorte se logent les valvules elles-mêmes. Celles-ci présentent l'image d'une boîte s'ouvrant au début et se fermant à la fin de la systole (Fig. 1). Grandes ouvertes en systole, les valvules présentent souvent un fluttering léger sur leurs bords libres. La valvule antérieure représente celle de la coronaire droite,

tandis que la postérieure est non coronarienne. Quant à la valvule de la coronaire gauche, se situant en dehors du plan de la sonde, elle demeure invisible.

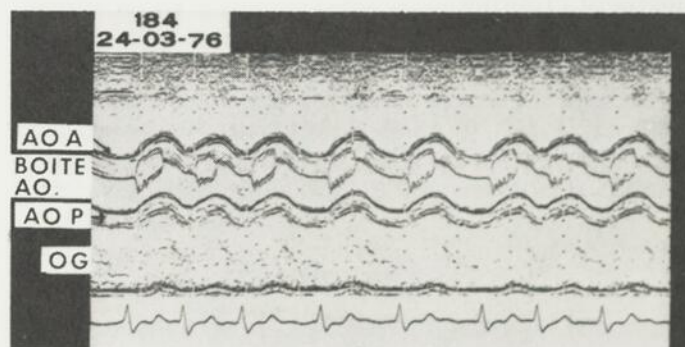


Fig. 1 — Aorte normale, illustrant la boîte aortique en systole. Noter les fines vibrations "fluttering" au niveau des feuillets sigmoïdiens. AO A = paroi antérieure de l'aorte. AO P = paroi postérieure de l'aorte. OG = oreillette gauche.

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.

STÉNOSE AORTIQUE

La maladie aortique est de loin la cardiopathie valvulaire la plus difficile à étudier à l'échocardiographie.

gramme. L'inventaire port-mortem ou chirurgical des lésions montre souvent des valvules épaissies, indurées, parfois un peu rétractées; une soudure plus ou moins complète des commissures, réduisant d'autant l'orifice aortique avec trois ou deux ébauches commissurales. Fréquemment les calcifications modérées ou importantes des sigmoïdes peuvent, à l'extrême, transformer l'appareil valvulaire en un bloc calcaire rigide. Dans tous les cas, l'absence ou la limitation d'ouverture des valvules sigmoïdes à la systole réduit la surface affectée au passage du sang venant du ventricule gauche. L'échocardiogramme traduira la dilatation de la racine de l'aorte qui prend des dimensions plus grandes que 2.2 cm². Les calcifications dessinent des lignes multiples épaissies, se situant à l'intérieur de la racine de l'aorte (Fig. 2). Lorsque la valvule est très calcifiée, il

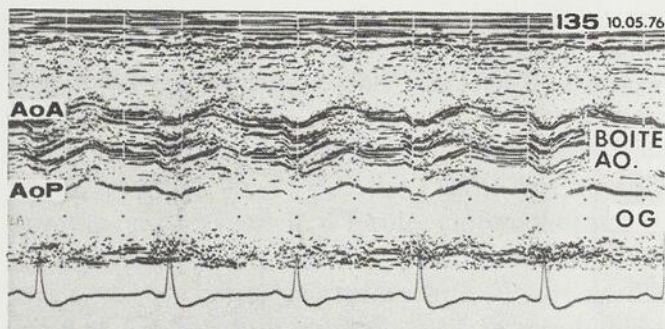


Fig. 2 — Sténose aortique calcifiée, masse d'échos en systole et diastole. Noter que l'ouverture aortique est fixe et très réduite à 0.8 cm. Gradient aortique de 100 mm Hg. AO A = paroi antérieure de l'aorte. AO P = paroi postérieure de l'aorte. OG = oreillette gauche.

devient impossible d'obtenir une bonne vision des valvules de la sigmoïde aortique. Le schéma classique de la boîte aortique (Fig. 1) disparaît complètement. Cependant, si l'on réussit à isoler deux valvules sigmoïdes, leur mobilité exclut une sténose aortique significative². Chez l'adulte normal, l'ouverture des sigmoïdes parcourt facilement de 1.6 à 2.6 cm, avec une moyenne de 1.9 cm. Récemment, il a été démontré une relation entre l'ouverture et l'importance du gradient à travers la valvule aortique, mesuré hémodynamiquement³. Si le diamètre est inférieur à 0.6 cm, le gradient sera supérieur à 55 mm Hg (Fig. 2). Si l'ouverture se situe entre 1.3 et 2 cm, le gradient de pression sera inférieur à 35 mm Hg. À retenir que l'excursion des valvules aortiques est soumise à toute la variation du débit cardiaque. En présence d'une arythmie, l'ouverture varie de systole en systole (Fig. 3). Ainsi la boîte et l'excursion des valvules varient selon la quantité de sang expulsé hors du ventricule gauche. La sténose aortique congénitale présente un problème par-

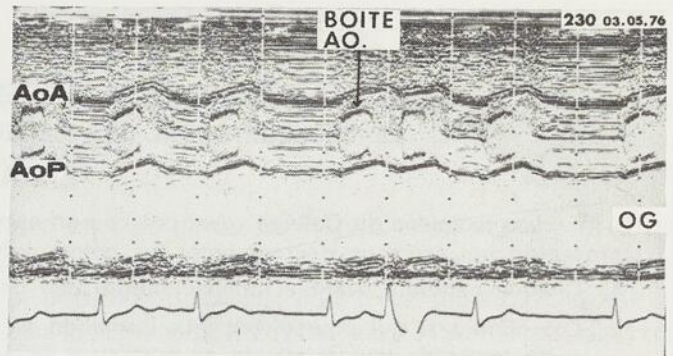


Fig. 3 — En présence d'arythmie (vg. extrasystoles ventriculaires), noter la variation de la surface de la boîte aortique traduisant les variations du débit systolique. AO A = paroi antérieure de l'aorte. AO P = paroi postérieure de l'aorte. OG = oreillette gauche.

ticulier, car on peut enregistrer un gradient important en absence de valvule calcifiée, tout en conservant une mobilité valvulaire presque normale. Aussi, faut-il interpréter avec prudence l'échocardiogramme de la valvule bicuspidie. Elle est caractérisée par sa localisation largement asymétrique en systole et la présence d'échos multiples en diastole (Fig. 4).

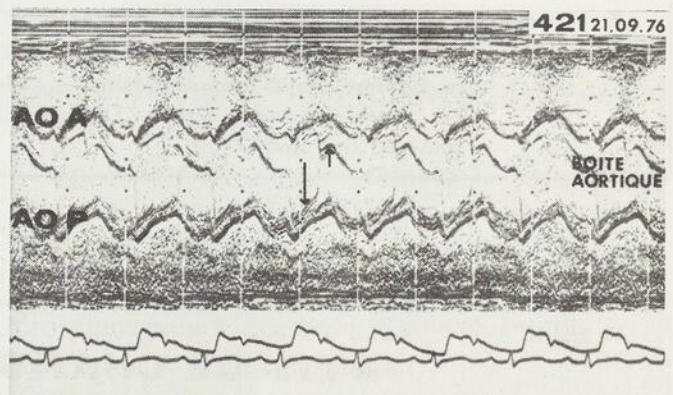


Fig. 4 — Ce tracé illustre une bicuspidie de la valvule aortique. Noter en systole la valvule postérieure qui se déplace avec plus d'amplitude (flèche vers le bas). En diastole, noter l'excentricité des feuillets déplacés antérieurement (flèche vers le haut).

Enfin, les répercussions hémodynamiques d'une sténose valvulaire aortique se traduisent à l'étage ventriculaire où l'on peut mesurer avec précision la cavité ventriculaire gauche, la paroi postérieure et le septum, et apprécier ainsi l'hypertrophie secondaire à la lésion.

BIBLIOGRAPHIE

1. Winsberg, F.: Aortic valve. Dans: Gramiak, R. et Waag, R.C., éditeurs: *Cardiac Ultrasound*, Saint Louis, 1975, The C.V. Mosby Company, pp. 74-90.
2. Feigenbaum, H.: *Echocardiography*. Philadelphie, Lea & Febiger, 1972.
3. Yeh, H.C., Winsberg, F. et Mercer, E.N.: Echocardiographic aortic valve orifice dimension; its use in evaluation of aortic stenosis and cardiac output. *J. Clin. Ultrasound*, 1: 182-189, 1973.

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 normes de formation et 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 agréés par le Collège royal.
5. Toute demande doit être adressée comme suit:

Division de la formation et de l'évaluation
Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario K1M 1P4
Tél.: (613) 746-8177

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

sujets divers

L'ÉVOLUTION DE LA MÉDECINE À MONTRÉAL: III

Édouard DESJARDINS

LE DOCTEUR SALLUSTE DUVAL
(1852-1918)

Né à Saint-Jean-Port-Joli, le docteur Duval commença ses études classiques au Séminaire de Québec et les termina au Séminaire de Ste-Thérèse. Il s'inscrivit à l'École de médecine et de chirurgie de Montréal, affiliée à l'Université Victoria de Co-bourg et il y obtint son doctorat en 1876.

Il entra la même année à l'Hôtel-Dieu à titre d'interne. En 1877, il fut nommé professeur de sciences à l'École normale Jacques-Cartier; il y enseigna les mathématiques, la physique et l'électricité.

En 1879, le docteur Duval fut nommé par la succursale de Laval à Montréal professeur de physiologie.

Recherché comme professeur et comme chercheur scientifique, le docteur Duval fut, en 1884, nommé professeur à l'École polytechnique. Et jusqu'à sa mort survenue en 1918, le docteur Duval conserva ses chaires de professeur à l'École normale Jacques-Cartier où il habitait, à l'École polytechnique et à la Faculté de médecine.

Il était en plus organiste à l'Église St-Jacques de Montréal. Original à nul autre confrère comparable, il était de tous les métiers: technicien en téléphonie, consultant scientifique sans but lucratif et même maître cocher¹.

LE DOCTEUR L.-J. VITALIEN CLÉROUX
(1855-1914)

Né à Saint-Martin de Laval, le docteur Cléroux fit ses études secondaires à l'École normale Jacques-Cartier, ce qui lui permit d'enseigner à Saint-Lin au stade primaire pendant deux ans.

Il opta ensuite pour l'École de médecine et de chirurgie de Montréal où il termina ses études en 1877 avec le grade de docteur.

Il s'installa à Montréal dans la partie est de la ville. Élu gouverneur du Collège des médecins et chirurgiens de la Province de Québec pour le terme de 1898 à 1901, il fit de longues démarches pour améliorer le programme des études médicales. Il organisa même une campagne de souscription volon-

taire en vue de la formation d'un service et d'un laboratoire universitaire d'anatomie pathologique. Il fut nommé professeur agrégé en médecine et admis dans le service de médecine de l'Hôtel-Dieu, où il fut un des chefs de service trimestriel de médecine.

Il était le père du docteur Vital Cléroux, omnipraticien.

LE DOCTEUR J.-C.-S. GAUTHIER
(1856-)

Né à Montréal, il étudia à L'Assomption et à l'École Victoria de Montréal où il termina ses études de médecine en 1879.

Il s'installa à Upton, dans le comté de Bagot. Le docteur Gauthier aimait l'enseignement et il courut le risque d'être élu aux concours de 1875 et de 1896 de la Faculté de médecine, alors que la matière en jeu était la thérapeutique (en 1875) et l'obstétrique (en 1896); il réussit les deux fois.

En 1876, il fut nommé professeur adjoint d'hygiène à l'Université Laval de Montréal et assistant professeur de 1890 à 1898.

La première thèse qu'il soutint en 1875 portait sur « la digitale » et celle de 1896 sur « le traitement de l'éclampsie puerpérale ».

Il fut gouverneur du Collège des médecins et chirurgiens pour le district de Saint-Hyacinthe et, en 1897, coroner du même district.

À l'époque, on put constater que certains médecins de centres ruraux enseignaient à l'Université Laval de Montréal et à l'École Victoria. Ce fut le cas du Sénateur Paquet, de Saint-Cuthbert, qui, en plus d'être à l'Hôtel-Dieu, enseignait à l'École Victoria.

LE DOCTEUR GEORGES-THÉOPHILE MOREAU
(1857-1929)

Né à Batiscau, le docteur Moreau fit ses études au Séminaire de Trois-Rivières où il eut comme professeur de rhétorique l'abbé Cloutier, appelé plus tard à l'épiscopat de Trois-Rivières. Il entra ensuite à l'École de médecine de Montréal en 1876 où il obtint, en 1880, son doctorat. Il décida alors de se rendre à Warren, R.I., pour exercer sa profession; durant sept ans, il tint très bien son rôle d'omnipraticien.

Pris de nostalgie, il résolut de revenir à Montréal où il ouvrit un cabinet de consultation dans le quartier Saint-Jean-Baptiste.

* Cet article fait suite à ceux parus dans les livraisons de février et d'avril 1977 de *L'Union Médicale du Canada*.

¹ Desjardins, Édouard et Janson, Gilles — *Union Méd. Canada*, 105: 258 (fév.) 1976.

Pendant sa dernière année d'études médicales, il avait fait un stage d'internat à l'Hôtel-Dieu (1880). Aussi fut-il invité à faire partie du bureau médical de cet hôpital par les autorités et choisi par le doyen de l'École pour enseigner à titre de professeur agrégé en clinique médicale.

En 1893, il fut appelé à remplacer à la chaire de médecine légale, le doyen Louis-Benjamin Durocher, empêché par la maladie.

En 1897, on lui confia le poste de professeur agrégé à la chaire d'anatomie pratique. Il fit, à la même époque et pendant près de trois décennies, partie de l'équipe des médecins qui, à tour de rôle, assurait le service des malades hospitalisés pendant les mois d'été.

Il décéda en 1929².

LE DOCTEUR AVILA ROMUALD
LEMIRE-MARSOLAIS
(1859-1924)

Le docteur Lemire-Marsolais, né à Sainte-Béatrice, étudia au Collège de Joliette et au Collège de Montréal. Il fit sa médecine à l'Université Laval de Montréal et obtint son doctorat en 1883.

Après une année de service bénévole, à titre de clerc, il fut nommé chef interne de l'Hôpital Notre-Dame (1883).

L'année suivante (1884), il ouvrit à Montréal un cabinet de consultation, tout en acceptant de faire simultanément du service médical à l'Hôpital Notre-Dame; il fut nommé professeur agrégé de médecine en 1900 et participa à l'enseignement clinique.

Le docteur Marsolais parcourut les grands centres d'enseignement européens à plusieurs reprises.

Il occupa le poste de registraire du Collège des médecins et chirurgiens de la Province de Québec; il prit part aux initiatives sociales propices à faire l'illustration de la profession en améliorant le bien-être des malades.

Le docteur Marsolais était le père du docteur Lucien Marsolais.

LE DOCTEUR CHARLES-NARCISSE VALIN
(1859-1944)

Le docteur Valin fit ses études secondaires au Collège de Saint-Hyacinthe et sa médecine d'abord à l'Université Laval de Québec, puis à Laval de Montréal où il gradua en 1884.

Né à Sainte-Madeleine, il opta d'abord pour la pratique de sa profession à Beloeil. Au bout de quelques années comme médecin de famille, il se

² Voir le Journal de l'Hôtel-Dieu de Montréal, mars-avril 1940, 82.

Depo-Medrol

reflète votre confiance
depuis 1957

Posologie et mode d'administration

Voie intramusculaire:

Affections allergiques (pollinose, asthme, rhinite, réaction médicamenteuse) . 80 à 120 mg

Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 3 semaines.

Affections dermatologiques de nature

allergique 80 à 120 mg

Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 3 semaines.

Arthrite rhumatoïde 40 à 120 mg

Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 5 semaines.

Voie intra-articulaire—Arthrite rhumatoïde, ostéo-arthrite. La dose doit dépendre de la dimension de l'articulation et de la gravité de la pathologie. Au besoin, les injections peuvent être répétées à intervalles de une à cinq semaines ou plus, selon le degré de soulagement obtenu avec la première injection.

Voici une posologie pouvant servir de guide:

Grosse articulation (genou, cheville,

épaule) 20 à 80 mg

Articulation moyenne (coude,

poignet) 10 à 40 mg

Petite articulation (métacarpo-phalangienne,

inter-phalangienne, sterno-claviculaire,

acromio-claviculaire) 4 à 10 mg

Dans les bourses séreuses—Bursite sous-deltoidé, bursite prérotulienne, bursite de l'olécrâne. A injecter directement dans les bourses. 4 à 30 mg

Dans la plupart des cas aigus il n'est pas nécessaire de répéter l'injection.

Dans la gaine tendineuse—Tendinite,

téno-synovite 4 à 30 mg

Au sein des lésions—Aseptiser la région de la piqûre à l'aide d'un antiseptique approprié comme l'alcool à 70% et injecter 20 à 60 mg au sein de la lésion. Dans le cas de lésions étendues, il peut être nécessaire de répartir la dose (variant de 20 à 40 mg) et de faire des injections locales multiples.

Avertissement: Les précautions et contre-indications inhérentes à la corticothérapie générale et locale doivent être respectées. Faire les injections intramusculaires profondément dans le muscle fessier. Les injections intrasynoviales doivent être faites avec soin, après localisation anatomique précise. Prendre bien garde d'éviter les principaux nerfs et vaisseaux. Pour éviter une administration intravasculaire accidentelle, ne pas négliger d'aspirer avant d'injecter. Ne pas administrer superficiellement ou par voie sous-cutanée les doses indiquées par voie intramusculaire. Ne pas utiliser le Depo-Medrol avec lidocaïne par voie intraveineuse ou intrarachidienne, et chez les sujets pouvant être allergiques à un anesthésique local. Les injections dans les articulations, les bourses séreuses et les gaines tendineuses sont contre-indiquées en présence d'infection aiguë. Documentation détaillée envoyée sur demande.

Présentation: Sous forme d'acétate de méthylprednisolone à 20 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml; à 40 mg/ml, en fioles de 1, 2 et 5 ml; à 80 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml.

Aussi disponible:

Depo-Medrol avec lidocaïne

Présentation: Fioles de 1, 2 et 5 ml. Chaque ml renferme 40 mg d'acétate de méthylprednisolone et 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

Références:

1. Miller, J. (1971). *Curr. Ther. Res.*, 13:188.
2. Dubois, E. L. (mars 1958). Symposium: "Newer Hydrocortisone Analogs", p. 509.
3. Bain, L. S. et coll. (1967). *Annals of Phys. Med.*, 9:49.
4. Lewin, R. A. (1968). *Brit. J. Clin. Pract.*, 22:203.

741 MARQUE DÉPOSÉE. MEDROL MARQUE DE COMMERCE. DEPO CF 7365.2

Upjohn

MEMBRE

ACIM

LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
865 YORK MILLS ROAD/DON MILLS, ONTARIO

Depo-Medrol

reflète votre confiance
depuis 1957



se distingue par:

- index thérapeutique exceptionnel¹
- moins de risque d'atrophie musculaire²
- moins de risque d'inhibition de la fonction surrénalienne^{3,4}
- voies d'administration multiples

• intra-articulaire • intramusculaire • dans les bourses séreuses
• péri-articulaire • au sein des lésions • intra-rectale • dans
les gaines tendineuses • dans les ganglions • intra-rachidienne

Présentation: Sous forme d'acétate de méthylprednisolone à 20 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml; à 40 mg/ml, en fioles de 1, 2 et 5 ml; à 80 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml.

UN PRODUIT DE
LA RECHERCHE

Upjohn

SUR LES
STÉROÏDES

Aussi disponible: Depo-Medrol avec lidocaïne

(pour injection dans les articulations, les bourses séreuses,
les gaines tendineuses et les ganglions seulement).

Présentation: Fioles de 1, 2 et 5 ml. Chaque ml renferme 40 mg d'acétate de méthylprednisolone et 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

741 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL MARQUE DE COMMERCE: DEPO CF 7365

ACIM

rendit à Paris, à Vienne, à Berlin et à Bruxelles où il suivit assidûment les cliniques des maîtres de l'époque, particulièrement celles des dermatologistes.

De retour au pays, il se fixa à Montréal et postula un poste de dermatologue à l'Hôpital Notre-Dame; on lui confia en plus celui de pathologiste³.

En 1889, il fut nommé professeur agrégé avec option spéciale en hygiène publique et privée. Pendant plus de trente ans, tout en étant dermatologue de carrière, il enseigna l'hygiène à la Faculté.

Durant les années 1910-25, il avait la réputation d'être un examinateur très sévère lors des examens du doctorat. Le doyen Harwood, touché par les plaintes des candidats malheureux, prit l'initiative d'ajouter au groupe habituel des examinateurs: le titulaire et un assesseur du Collège, un membre du Conseil exécutif de la Faculté. Les diplômés de la promotion 1922 bénéficièrent de la médiation du doyen et, par la suite, la situation se corrigea.

LE DOCTEUR J.-D. GAUTHIER (1859-1944)

Le docteur J.-D. Gauthier fit ses études médicales à l'Université Laval de Montréal et obtint son doctorat en 1883.

Médecin de l'Hôpital Notre-Dame, il était également président de L'Union Saint-Pierre, directeur des Artisans canadiens-français, médecin des Forestiers indépendants et directeur pendant un certain temps de l'Hôpital Saint-Luc et professeur agrégé en clinique médicale.

Il fut nommé médecin honoraire de l'Hôpital Notre-Dame. Il avait son bureau de consultation rue Cherrier... Il était sympathique. Il semblait faire partie des choses inaliénables ou impérissables du quartier et de la paroisse St-Louis de France⁴.

LE DOCTEUR JOSEPH-ÉDOUARD LABERGE (1863-1957)

Né à Ste-Philomène, comté de Châteauguay du mariage d'Édouard Laberge, médecin, et de Nathalie Poulin, il reçut son enseignement secondaire au collège de Montréal et il termina son cours classique par deux années de philosophie chez les Jésuites, au Collège Ste-Marie (1883-1885).

À l'automne, il entra à l'Université Laval de Montréal suivre les cours de la Faculté de médecine. Au bout de trois ans, il avait appris la science et l'art de guérir toutes les maladies!

En 1888, muni de la licence et du diplôme, il retourne à son village natal offrir le fruit de ses labours. Peu satisfait de son bagage de connaissance,

³ *La Revue Méd. du Canada*, 6: 10 décembre 1902.

⁴ *Union Méd. Canada*, 73: 953 (août) 1944.

il revint à Montréal faire de l'internat à l'Hôpital Notre-Dame; puis il s'en alla en Europe continuer ses études à Paris, de 1892 à 1895. Il suivit les cours du professeur Farabeuf en anatomie, du professeur Tillaux en chirurgie, du professeur Lancereaux en médecine, du professeur Roux à l'Institut Pasteur. Il fit un stage à la Maternité Baudeloque dans le service du professeur Pinard. Il accomplit donc le cycle majeur de l'étude de la médecine sous la direction des maîtres de cette époque.

De retour à Montréal, il fut chargé d'organiser le service des maladies contagieuses par le conseil municipal et il en conserva la direction de 1896 à 1930. Attaché au laboratoire de bactériologie en 1897 et à l'inspection médicale des écoles en 1899; diplômé en hygiène de l'Université McGill en 1898; mis à la retraite en 1930, il devint registraire du Collège des médecins et chirurgiens de la Province de Québec en 1934, poste qu'il occupa jusqu'en 1938. Il fut nommé président de la Société médicale de Montréal en 1917 et membre honoraire en 1938. Il remplit aussi pendant plusieurs années la tâche de secrétaire à l'Action Médicale.

Cette énumération permet de comprendre l'intérêt porté par le docteur Laberge à la profession médicale. D'une culture étendue, il appréciait l'humour et en servait avec la discrétion d'un lord anglais. Malgré sa mine de grand Duc, il fréquentait son cabinet de travail plus souvent que les cabarets de nuit. Il a inculqué à sa famille l'amour du travail et la conviction que c'était la bonne manière de passer son temps. Il a compris la vie sous toutes ses formes.

Arrivé à la soixantaine, il se présentait chez un médecin, se plaignant d'une pression qui gambadait de 225 à 240, d'une insomnie persistante et de maux de tête continuels, en lui disant avec un stoïcisme émouvant: « Je sais bien que je n'en ai plus longtemps sur la terre, mais je voudrais y marcher jusqu'au bord de ma fosse et mes jambes se refusent à l'action ». À quatre-vingt-six ans, il vit encore avec une vue bien faible et des oreilles au tympan trop dur. Il se résigne avec une philosophie qui lui est coutumière, vivant de ses souvenirs, des heures passées avec ses amis disparus: Boulet, Harwood, Hervieux. Admirateur convaincu de la science française, il profitait de toutes les occasions pour l'exalter, sans néanmoins, refuser son tribut aux mérites étrangers⁵.

Il est décédé à l'âge de quatre-vingt-treize ans.

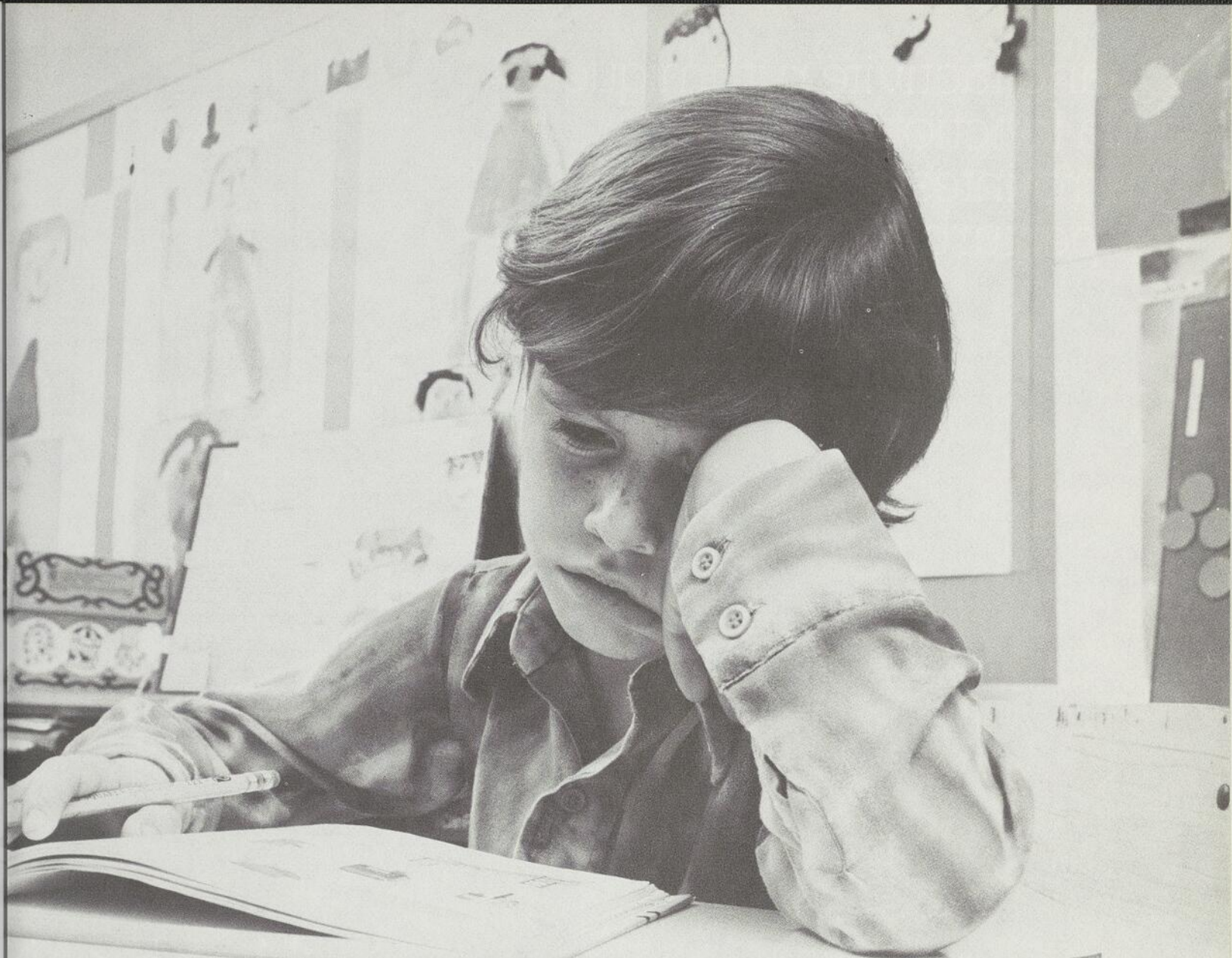
LE DOCTEUR L.-NAPOLÉON DELORME (1863-1937)

Né à St-Jacques de l'Achigan, le docteur Napoléon Delorme fit ses études classiques au Collège de Joliette et sa médecine à l'Université Laval de Montréal où il obtint en 1886 son doctorat.

D'abord médecin interne à l'Hôpital Notre-Dame de 1886 à 1889, il s'installa ensuite comme omnipraticien à la Pointe-Saint-Charles.

Profondément attaché à l'enseignement, il postula une place à la Faculté qui cherchait à l'époque un

⁵ Mireault, J.-A. — *Bull. Société Méd. de Montréal*, 1950.



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.

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 Métopramide au Canada

NORDIC PHARMACEUTIQUES LTE
PHARMACEUTICALS LT
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 puisque 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

Liquide. (5 à 14 ans)
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.

chargé de cours en anatomie pratique. Sans abandonner sa clientèle à laquelle il était très attaché, il consacra une partie de ses heures à la salle de dissection universitaire.

Il se rendit en Europe où il fit un voyage d'étude très profitable. À Paris, il parcourut, dirigé par le docteur Récamier, les salles de dissection et eut la bonne fortune de rencontrer le professeur Farabeuf.

Pendant toute sa carrière, le docteur Delorme resta fidèle au département d'anatomie. Médecin honoraire de l'Hôpital Notre-Dame, il abandonna petit-à-petit la clientèle, quitta la Pointe Saint-Charles et vint s'installer d'abord à Outremont, puis avenue du Parc près de la rue Saint-Viateur.

Le docteur Delorme s'intéressait vivement à ses collègues les docteurs Virolle et Moreau et à ses assistants renouvelables chaque année, puisque le recrutement se faisait surtout parmi les internes ou les résidents en chirurgie. Il avait, un jour, choisi comme futur successeur le fils d'un de ses anciens concitoyens de Saint-Jacques de l'Achigan, le docteur Donatien Marion, mais la bourse d'étude promise changea de route et son élu devint accoucheur. Le docteur Paul Caumartin, intéressé au début, obliqua en chirurgie générale et le professeur Rouvière de Paris accueillit finalement le docteur Jean-Baptiste Delage qui occupa après quelques années la chaire de son professeur dévoué, qui fuyait la publicité.

LE DOCTEUR G.-E. LARIN

(1867-1948)

Né à Montréal, le docteur Larin fit ses études secondaires au Collège de Montréal et sa médecine à l'École Victoria de Montréal où il obtint, en 1890, son doctorat.

Anxieux de poursuivre ses études, il se rendit à Paris où il assista pendant deux ans aux cours donnés par les professeurs Potain en cardiologie, Charcot en neurologie, Guyon en urologie, Pinard en obstétrique et Lancereaux en néphrologie. Il eut même la bonne fortune de remplacer temporairement le chef de clinique du professeur Lancereaux à l'Hôpital de Lavallois-Perret.

Admis en 1892 dans le service de médecine de l'Hôtel-Dieu, il fut bientôt nommé professeur agrégé de clinique médicale.

Candidat à l'agrégation, il écrivit et soutint en 1895 une thèse sur l'obstétrique intitulée: « De la conduite à tenir dans l'accouchement à terme pendant la période de la délivrance ».

Le docteur Georges E. Larin était un des membres de l'équipe trimestrielle des chefs du service de médecine pendant les vacances de l'été.

LE DOCTEUR CHARLES-ACHILLE DAIGLE
(1867-1935)

Né à Bécancour dans le comté de Nicolet, le docteur Daigle a fait ses études secondaires au Séminaire de Trois-Rivières et sa médecine à l'École Victoria de Cobourg et il obtint son doctorat en 1892 à la nouvelle faculté de Montréal.

Le docteur Daigle fut médecin de l'Hôtel-Dieu de Montréal et l'organisateur du premier véritable laboratoire d'anatomie pathologique.

Durant ses études médicales, il fut préparateur des cours de physiologie et de chimie. De 1895 à 1897, il étudia l'anatomie pathologique auprès du professeur Bruère du Royal Victoria Hospital.

Il se rendit à Paris en 1900 pour suivre les cours du professeur Letulle; il a même participé aux recherches entreprises par le docteur N. Weinberg, chef de laboratoire à l'Hôpital Boucicaut.

En 1901, le docteur Daigle fut nommé professeur agrégé et démonstrateur de bactériologie et d'anatomie pathologique à l'Université Laval de Montréal.

La même année, l'Hôpital de la Miséricorde le chargea de l'organisation d'un laboratoire d'analyse et de bactériologie à la Crèche.

En 1903, l'Université Laval le nomma directeur du laboratoire de pathologie pour succéder au docteur Joseph-Émond Dubé, futur chef de médecine; il était chargé d'organiser les plans d'un laboratoire moderne.

Le docteur Daigle fit une seconde carrière, celle d'administrateur du Comité des finances de la Commission Scolaire de Montréal⁶.

⁶ La Revue Médicale du Canada, 382, 1902-1903.

LE DOCTEUR JEAN-PIERRE ROUX
(1868-1953)

Le docteur Jean-Pierre Roux fit ses études secondaires au Collège des Sulpiciens de Montréal et sa médecine à l'Université Laval de Montréal où il obtint son doctorat en 1895.

Interne à l'Hôtel-Dieu de 1895 à 1897, il occupait le poste de secrétaire du premier bureau médical de l'Hôtel-Dieu. Vers 1905, il décida de se consacrer à la pratique générale et il ouvrit un cabinet de consultation dans la paroisse Saint-Vincent-de-Paul.

Il était le frère du docteur Louis Roux qui fut très longtemps rédacteur en chef de l'Action Médicale et le père du docteur Roland Roux qui fit partie du service de chirurgie de l'Hôtel-Dieu.

LE DOCTEUR ÉLOI-PHILIPPE CHAGNON
(1855-1955)

Le docteur Éloi-Philippe Chagnon est jusqu'à date le seul médecin universitaire de Montréal qui ait dépassé le cap de la quatre-vingt-onzième année. Il était à l'époque de son décès considéré comme le doyen des professeurs de la Faculté. Son diplôme de doctorat lui avait été décerné en 1890 par l'Université Laval de Montréal.

Il fit partie du personnel médical de l'Hôpital Notre-Dame et de celui de l'Hôpital Saint-Jean-de-Dieu au département de neuro-psychiatrie.

Onze de ses articles ont paru dans L'Union Médicale du Canada de 1899 à 1905. Les titres disent l'évolution de sa carrière comme on le voit en les citant: Aliénés méconnus et condamnés (1899), Folie communiquée (folie à trois et folie à deux) (1900), Sur la période terminale de la paralysie générale (1901), Onzième congrès des aliénistes et neuro-

SALLE D'EXPOSITION
INTÉRIEURE — 8 MODÈLES
EN MONTRE

GRANDE
PREMIÈRE
AU
QUEBEC
ENTREZ VOIR
LA SEULE ROULOTTE
MOTORIZÉE AVEC PLAN
DE PROTECTION DE
36 MOIS-36,000 MILES.
Atasca
DIVISION WINNIPEG
MODÈLE 77



LEBLANC inc.
CENTRE DE ROULOTTES MOTORISÉES

Nous réparons toutes marques
de roulettes et roulettes motorisées.
REMORQUAGE — DÉBOSSÉLAGE — PEINTURE — PIÈCES ET ACCESSOIRES

1940, boul. des Laurentides, Pont-Viau, Laval 514-663-7941

4000, boul. Hamel, Québec 418-872-0403

logistes de France (1901), Les aliénés au Canada (1902), Les aliénés d'après les recensements officiels (1903), Le traitement du tétanos (1903), À propos du cytodagnostic du tabès (1903), Neurologie (1905), La réforme des expertises médicales (1904), La contribution à l'étude de l'étiologie de la paralysie générale progressive (1905).

En 1910, le docteur Chagnon s'orienta vers la Service de santé de la Ville de Montréal.

Il avait une charmante personnalité; cultivé, aimant les livres et les lettres, peu mêlé aux activités mondaines et tapageuses, il vivait dans la chaude atmosphère de son foyer et de sa bibliothèque⁷.

Le docteur Éloi Chagnon s'était intéressé à la Société Historique de Montréal et à l'Alliance Française.

Sa bibliothèque était abondante, connue et consultée pour sa richesse documentaire concernant la médecine canadienne d'expression française... La lucidité de son esprit, gardée jusqu'à tout récemment, lui avait conservé une mémoire qui lui permettait d'évoquer tout ce qu'un long passé de médecin curieux, intéressé, attentif et cultivé lui avait permis d'enregistrer et de noter. Sa bibliothèque fut léguée à l'Université de Montréal, où elle repose dans la Tour centrale⁸.

LE DOCTEUR RENÉ HÉBERT (1869-1931)

Né à Montréal, le docteur Hébert fit ses études classiques au Collège de Montréal et il entra à la Faculté de Médecine de l'Université Laval de Montréal où il fut proclamé docteur en 1892.

Interne à l'Hôpital Notre-Dame pendant une année, il opta pour la médecine interne. Il s'embarqua alors pour Paris où il passa trois années dans les services des professeurs Potain, Lancereaux et Dieulafoy en portant un intérêt particulier aux maladies du cœur et des poumons.

Revenu à Montréal en 1895, le docteur Hébert entra dans le service du doyen Rottot; en 1899, il était nommé professeur agrégé en clinique médicale.

On lui confia la direction de la consultation externe.

LE DOCTEUR DANIEL-E. LE CAVELIER (1873-1957)

Né à Saint-Laurent, le docteur Daniel E. LeCavelier fit ses études secondaires au Collège de sa ville natale et à la Faculté de Médecine de l'Université Laval à Montréal où il étudia de 1891-92 à 1896. Il était étudiant en même temps que les docteurs Élie-Georges Asselin, Emmanuel P. Benoit, Charles-

⁷ Amyot, Roma — *Union Méd. Canada*, 85: 91 (janvier) 1956.

⁸ *Ibid.*

Canesten®

Antifongique et clotrimazole
trichomonacide

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 trichomonose 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 trichomonose 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 à 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 à 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.F.): *Ibid.*, p. 81. / 4. Widholm (O.): *Ibid.*, p. 85. / 5. Couchman (J.M.): *Ibid.*, p. 93. / 6. Highton (B.K.): *Ibid.*, p. 95. / 7. Oates (J.K.): *Ibid.*, p. 93. / 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



Achille Daigle, François-X. de Martigny, William-James Derome, Victor Désy, Oscar Dunn Duckett, Aldège Ethier, Henri Gaboury, Leglius A. Gagnier, Armand Hudon, Wilfrid Huguenin, Daniel Ladouceur, Bruno Lahaye, Ruben Laurier, Frédéric Leflis, Alphonse Mercier, F.X. Plouffe, Jules Jehin-Prume, Jean-Pierre Roux, A. Saint-Denis et Raphaël Trudeau.

Cette génération de médecins comprend un nombre appréciable d'individus qui ont fait leur marque à l'Université, en diverses spécialités et en littérature médicale.

Daniel E. LeCavelier était sûrement un ami de ce biographe remarquable dont l'expert Malchelosse n'a pu déceler la personnalité, celui qui signait ses portraits de *Médecins d'autrefois* du pseudonyme de docteur Frank. LeCavelier était de la même trempe, puisque après un internat dans les hôpitaux, il se rendit en Europe et publia après de longues années de recherches un volume dont on ne trouve plus que de rares exemplaires. Ce volume, édité à Paris en 1910 par la librairie Bascle du 247 rue Saint-Jacques, était intitulé « La thérapeutique éclectique, physiologique et philosophique »; en épigramme, on y trouve encore ces aphorismes qui dénotent un chercheur opiniâtre: « En pathologie, il faut toujours voir et apprécier, en même temps que le trouble fonctionnel ou la lésion d'un organe, la physiologie de l'appareil qui joue le rôle supplémentaire et la solidarité de toute l'économie » et « En thérapeutique, l'on doit considérer l'action d'un traitement sur l'ensemble de l'organisme avant d'en voir l'unique effet sur la partie malade ».

L'ouvrage de Daniel E. LeCavelier comportait dix-huit chapitres et l'auteur, conscient de ses racines, citait parmi ses références les noms de son maître Hugues Desrosiers, auteur d'un « Traité de matière médicale et de thérapeutique » et d'un collègue de l'Hôtel-Dieu, le docteur Eugène Latreille, auteur des « Modifications de la surrénale au cours des maladies toxi-infectieuses chroniques », volume édité à Paris, chez Rousset en 1908.

L'avantage d'avoir pu lire l'oeuvre du docteur Daniel E. LeCavelier, porteur d'une dédicace autographique: « À mon cher maître, hommage et cordial souvenir de l'auteur », m'a permis de constater à la lecture de la préface qu'

après avoir visité les principaux hôpitaux de toutes les grandes capitales, il nous a paru intéressant de grouper en « une gerbe thérapeutique » les procédés les plus nouveaux et les plus efficaces dans l'art de guérir et de les unir étroitement par les liens de l'anatomie normale et pathologique, de la physique et de la chimie biologiques, de la physiologie et de la pathologie générales... Ces souvenirs anatomo-physiologiques mettent en mémoire la logique harmonieuse

de l'ensemble de l'organisme et facilitent le choix d'une médication judicieuse.

Malheureusement pour le docteur LeCavelier et également pour ceux qui auraient pu profiter de son expérience littéraire et scientifique, de ses nombreuses recherches personnelles, l'écrivain subit un accueil très froid d'un centre hospitalier universitaire de Montréal et préféra cesser sa poussée vers les milieux scientifiques. Il se retira dans sa Tour d'ivoire.

Esprit original, éloigné des conventions étroites, caractère difficile et fortement marqué, irréductible dans ses positions, le docteur LeCavelier ne put réaliser à leur hauteur les prévisions qu'il avait échaudées.

Il fut un incompris, mais ses écrits resteront. Il fut le fondateur en 1901 d'une revue éphémère: Le Montréal Médical.

LE DOCTEUR ALBERT LARAMÉE (1873-1937)

Fils du docteur Alfred Laramée, professeur titulaire de clinique médicale et médecin de l'Hôpital Notre-Dame, Albert Laramée étudia au Collège Sainte-Marie et à l'Université Laval de Montréal.

Interne à l'Hôpital Notre-Dame d'abord, il compléta ses études par des études faites à Paris, auprès des pédiatres de la Faculté parisienne.

À son retour à Montréal, il devint l'assistant du docteur Isaïe Cormier à la Crèche des Soeurs de la Charité de la rue Guy, tout en faisant de la consultation à son bureau de la rue Sherbrooke.

En 1920, il fut nommé secrétaire du doyen Harwood; quelques années plus tard, on le nomma conservateur de la bibliothèque de la Faculté de Médecine. Celle-ci, à la suite des incendies de l'édifice de la rue Saint-Denis, fut en partie transportée à la Bibliothèque Saint-Sulpice, puis à la Bibliothèque Municipale.

À ce moment, ce poste devait être occupé à plein temps et le docteur Laramée coupa les liens qui le rattachaient encore à ses petits malades vus à son bureau et à la Crèche.

Il mourut presque subitement.

Laramée était un intuitif. Les événements s'imprégnaient en lui pour ne le jamais quitter... D'une impressionnabilité affinée, d'une sensibilité presque féminine, il possédait à un rare degré d'acuité le « sixième sens », l'intuition qui fait qu'un homme disserte de tout, juge tout et prévoit tout... Il n'a jamais pu se décider à écrire, si ce n'est de rares biographies ou quelques miettes d'histoire canadienne. Il avait horreur du mot impropre et de l'anglicisme. Il avait la façon la plus charmante du monde de donner à bon escient des leçons de vocabulaire et de style. Il était impitoyable, mais à la manière douce.



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 773

C-6035

C I B A
Dorval, Québec
H9S 1B1

Peu communicatif, il eut peu d'amis bien que doué de qualités raffinées; il était distingué d'attitudes, de paroles et de manières. Par sa large mémoire toujours en éveil, par ses recherches discrètes et sûres, par ses trouvailles originales, il a rendu de précieux services à l'Union Médicale du Canada⁹.

LE DOCTEUR JEAN-PIERRE DÉCARIE

(1874-1941)

Né à Notre-Dame de Grâce de Montréal, Jean-Pierre Décarie étudia au Collège Sainte-Marie et à l'Université Laval de Montréal où il fut de la promotion de 1899.

Il fit de l'internat de 1897 à 1899 à l'Hôtel-Dieu; il se rendit ensuite à Paris où il passa deux années à se perfectionner en dermatologie.

Nommé médecin de l'Hôtel-Dieu en 1902 et professeur de clinique en 1909, il était en même temps directeur de santé de la Ville de Notre-Dame-de-Grâce de 1905 à 1910.

En 1914, il fut nommé commandant en second de l'Hôpital Militaire Canadien Laval n° 6 avec le grade de lieutenant-colonel.

Il fut président de la Société médicale de Montréal en 1913.

À son retour de France après la première guerre, il décida de s'occuper exclusivement de dermatologie et il enseigna cette science à titre de titulaire à l'Université de Montréal.

LE DOCTEUR EUGÈNE VIROLLE

(1874-1928)

Le docteur Eugène Virolle naquit à Montréal du mariage de Pierre Virolle de Poitiers, en France, et d'Aubéline Lafrance de Québec. Il fit ses études au Collège Sainte-Marie de Montréal et sa médecine à Laval de Montréal où il fit partie de la promotion de 1898.

Il pratiqua sa profession à la Pointe Saint-Charles et fut simultanément prosecteur d'anatomie à la Faculté de Médecine pendant plus de trente ans.

Sa clientèle était immense: peu de médecins ont été les confidents d'un aussi grand nombre de malades... Il se plaisait à dire que c'était en enseignant aux élèves qu'il puisait ses connaissances scientifiques¹⁰.

Le docteur Virolle fit plusieurs voyages d'études en France pour se recycler en méthodes pédagogiques.

Médecin praticien, dès huit heures chaque matin... l'attroupe-ment des malades s'était formé à sa porte.

... avant 9 heures, l'antichambre du cabinet débordait et souvent comme il n'y avait plus de place, le salon familial s'ouvrait à des malades (voir *Le Devoir*)¹¹.

⁹ Gauvreau, Joseph — *Union Med. Canada*, 66: 1199 (déc.) 1937.

Le docteur Louis-Édouard Fortier raconte l'épisode de la visite au bureau d'un miséreux qui avait connu des jours meilleurs et se sentait malheureux de venir au cabinet, pauvre qu'il était devenu. Le docteur Virolle le reçut en lui disant:

Vous n'êtes pas venu ici comme riche ni comme pauvre, vous êtes ici comme malade et devant le médecin tous les malades sont sur un pied d'égalité¹².

Tous devaient reconnaître un fait acquis: Virolle avait dans l'exercice de sa profession la foi d'un apôtre. De cette foi se dégageait un magnétisme personnel réconfortant et une manière de procéder presque sacerdotale...¹³.

Le docteur Virolle était convaincu de l'importance de traiter ses malades avec humanisme. En outre, il était également artiste à ses heures: peintre auto didacte et violoncelliste par atavisme.

Le docteur Virolle sut qu'il était atteint dans ses forces vives et il se sentait solidaire de la pensée de Mgr Gay:

Je ne suis plus sur la terre que comme un voyageur qui a fait ses malles et qui attend la voiture. Je l'attendrai peut-être quelques années, deux ans peut-être, qui sait? Mais qu'est-ce que deux ans! En tout cas, je ne déferai pas mes malles¹⁴.

Le docteur Virolle faisait déjà de la médecine préventive: Homme de jugement, il connaissait les malades qui tuent et les évitait; il connaissait les paroles qui sauvent et il s'en servait¹⁵.

LE DOCTEUR JOSEPH-ARTHUR JARRY

(1877-1955)

Né à Saint-Laurent, le docteur Joseph-Arthur Jarry fit ses études au Collège de Sainte-Thérèse et sa médecine à l'Université Laval de Montréal où il obtint en 1906 son doctorat.

Dès le début de sa pratique médicale, il s'intéressa à la pneumologie. Il fut un des pionniers en 1911 de l'Institut Bruchési.

Durant 37 ans, il dirigea cette institution et il occupa la chaire J.A. Richard de phtisiologie de l'Université de Montréal.

Grâce à sa ténacité, à son inspiration et à sa compréhension des multiples problèmes médico-sociaux de la tuberculose, le nom du professeur Jarry restera gravé au frontispice de l'Institut Bruchési¹⁶.

Le 8 octobre 1921, il succéda au professeur Joseph-Edmond Dubé, médecin de l'Hôtel-Dieu, à la chaire de phtisiologie. Il abandonna l'enseignement en 1948, alors que la Faculté lui conféra le titre de professeur émérite.

¹⁰ Fortier, Louis-Édouard — *Union Med. Canada*, 57: 499, 1928.

¹¹ *Ibid.*

¹² *Ibid.*

¹³ *Ibid.*

¹⁴ *Ibid.*

¹⁵ *Ibid.*

¹⁶ *Ibid.*



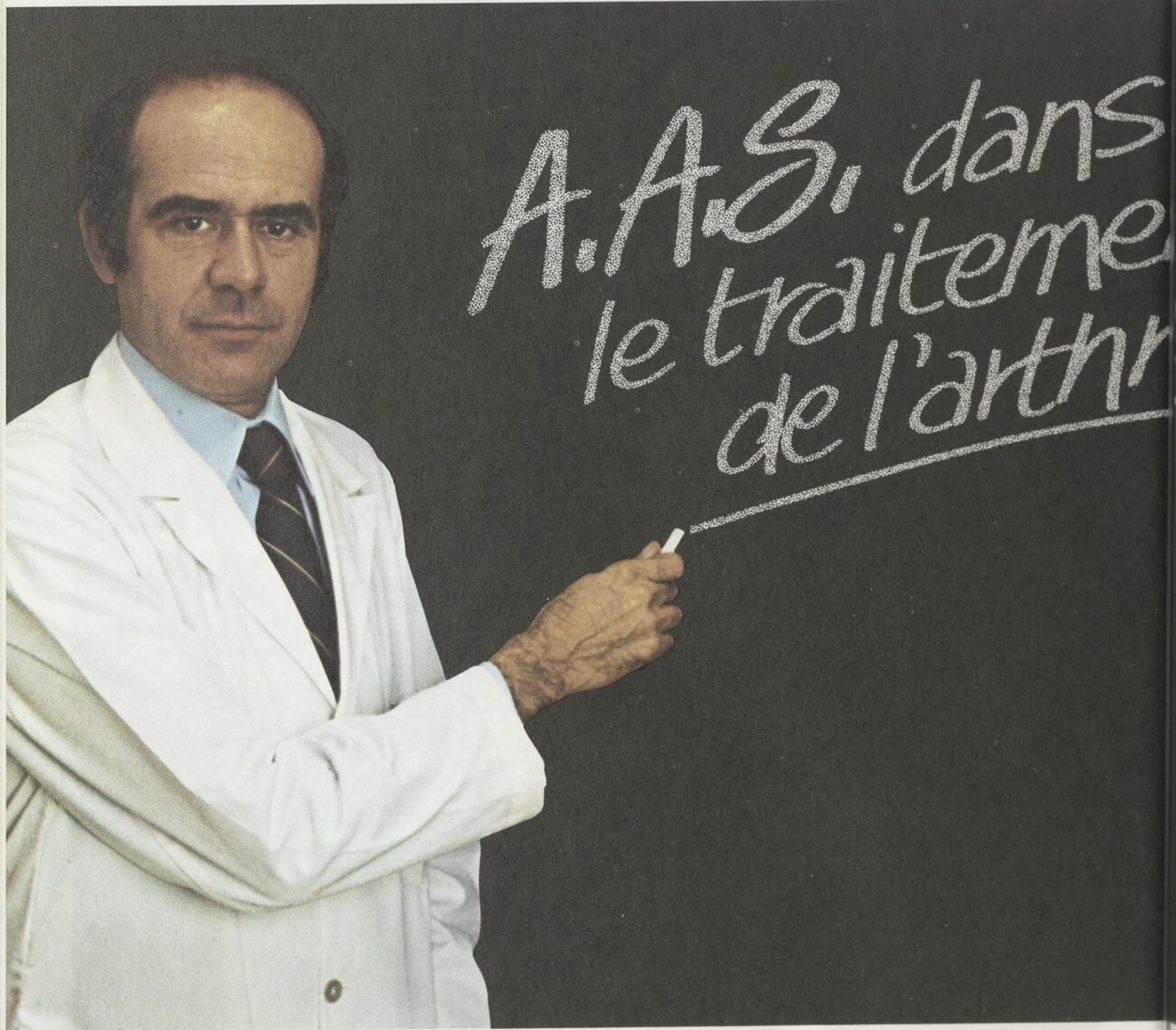
Bon Appétit!

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.

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.



ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE
CELLULOSE HYDROSOLUBLE
POLYMER 37*
(RÉSINE SENSIBLE AUX
VARIATIONS DU pH)

*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-duodéal évolutif.

MISE EN GARDE: Il faut être prudent quand on administre ENTROPHEN* de pair avec un anti-coagulant, car l'acide acétylsalicylique peut déprimer la concentration sérique de prothrombine. De fortes doses de salicylates peuvent intensifier les effets des hypoglycémiantes de la catégorie des sulphonylurées. De fortes doses de salicylates peuvent produire des effets hypoglycémiantes 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 sulfapyrazone 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, oedème 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



Frosst

CHARLES E. FROSST ET CIE
KIRKLAND (MONTRÉAL) CANADA

pour soulager la douleur
et faire diminuer
l'inflammation dans l'arthrite

entrophén*-10
comprimés d'acide acétylsalicylique, (USP) à enrobage entéro-soluble au POLYMER 37*

dès le début et à la
posologie appropriée

Calme l'inflammation
Combat l'infection

Cortisporin*

gouttes otiques

(polymyxine B-néomycine-hydrocortisone) **stériles**

Soulage en plus, la démangeaison

À cause de son action à large spectre, les gouttes otiques Cortisporin réagit contre les organismes gram négatifs et gram positifs, y compris ceux qui sont les plus souvent associés aux otites: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et streptocoques.

L'approche de Cortisporin unissant un stéroïde et un antibactérien est valable aussi comme adjuvant à une thérapie d'ensemble dans l'infection secondaire des cavités après mastoïdectomie et fénéstration.

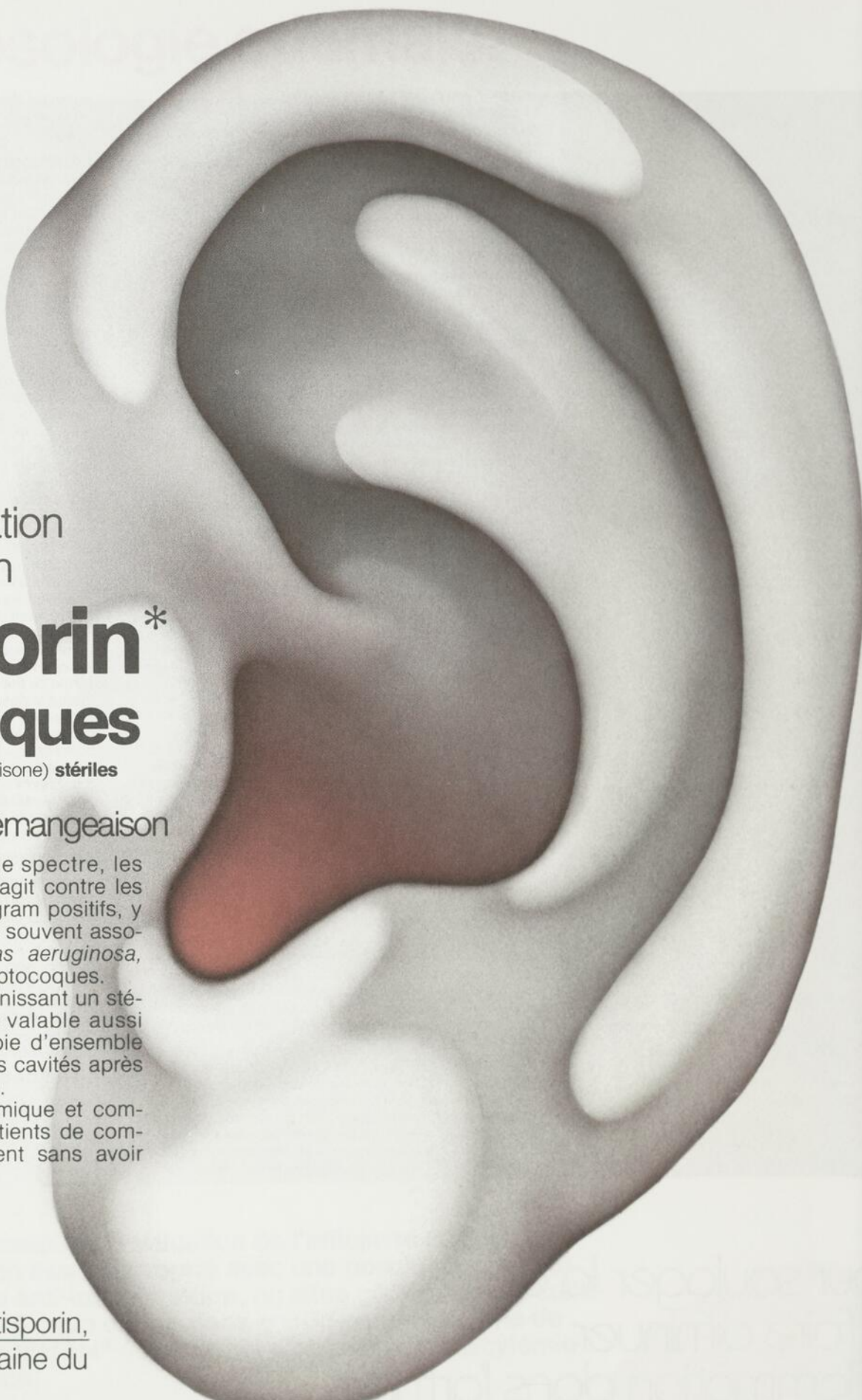
Le flacon au format économique et commode de 7 ml permet aux patients de compléter entièrement le traitement sans avoir recours à un autre flacon.

Les gouttes otiques Cortisporin,
chef de file dans le domaine du
traitement otologique.



Calmic Limited
LaSalle, Qué.
Une compagnie Wellcome

*Nom déposé





Les gouttes otiques Cortisporin, chef de file dans le domaine du traitement otologique.

Cortisporin* gouttes otiques

(polymyxine B-néomycine-hydrocortisone) stériles

INDICATIONS: Otite externe, otite moyenne avec perforation du tympan, infection des cavités après mastoïdectomie et fénestration.

CONTRE-INDICATIONS: Ce médicament est contre-indiqué dans les cas de lésions tuberculeuses, fongiques et virales (herpès simple, vaccine, varicelle) et chez ceux qui manifestent une allergie à l'un ou l'autre de ses composants.

MISE EN GARDE: Ce médicament devrait être utilisé avec prudence dans les cas de perforation du tympan et dans les cas prolongés d'otite moyenne chronique, à cause du danger d'ototoxicité. L'usage prolongé de ce médicament, comme avec n'importe quel antibiotique, peut provoquer la croissance de microorganismes résistants y compris des champignons. Dans ce cas, il faut prendre immédiatement les mesures qui s'imposent.

POSOLOGIE: 3 ou 4 gouttes trois ou quatre fois par jour ou plus fréquemment si nécessaire.

PRÉSENTATION: Chaque ml renferme: 10 000 unités de sulfate de polymyxine B, 5 mg de sulfate de néomycine et 10 mg (1%) d'hydrocortisone dans un véhicule aqueux stérile; flacons de 7 ml en plastique avec stilligoutte.

Aussi disponible: L'onguent **CORTISPORIN** en tube de 3,5 g.
Renseignements supplémentaires disponibles sur demande.



Calmic Limited
LaSalle, Qué.
Une compagnie Wellcome

*Nom déposé

C-3020

Il avait auparavant présidé, en 1936, le Congrès de l'A.M.L.F.C. et, en 1940, la Société Médicale de Montréal.

Le docteur Joseph-Arthur Jarry était un des piliers de « The American Trudeau Society » et de l'Association Canadienne Antituberculeuse.

LE DOCTEUR HYACINTHE LABEL

(1879-1959)

Originaire de Cacouna, le docteur Hyacinthe Label a fait ses études secondaires au Collège Sainte-Marie de Montréal et ses études médicales à l'Université Laval de Montréal où il obtint, en 1905, son doctorat.

Après un an d'internat à l'Hôtel-Dieu, il se dirigea à Paris pour y chercher le complément de ses connaissances en médecine interne.

De retour d'Europe, l'Hôtel-Dieu l'admit dans le service de médecine, section dirigée par le professeur Théodule Bruneau.

Le docteur Label participa alors de concert avec le docteur Guy Hamel à l'examen des malades et à l'enseignement clinique aux étudiants.

Il consacra beaucoup de son temps à la formation scientifique des infirmières. Il prit une part importante au volume rédigé par le docteur Eugène Latreille: « Leçons de médecine interne ».

Les consultations externes prenant de plus en plus d'ampleur, le docteur Label fut, aux alentours de 1926, nommé chef du dispensaire de médecine de l'Hôtel-Dieu et, à titre de professeur agrégé, il fut chargé par la Faculté de l'enseignement de la propédeutique.

Peu avant l'ouverture en 1932 du nouvel hôpital Général de Verdun, connu sous le nom d'Hôpital du Christ-Roi, le docteur Hyacinthe Label accepta de devenir le premier chef du service de médecine. Il occupa cette fonction de pionnier pendant plusieurs années, après lesquelles il retourna à l'Hôtel-Dieu où on le nomma médecin consultant.

Libéré de ses multiples tâches ingrates, il put ainsi consacrer tout son temps à sa clientèle. Il était d'ailleurs fort occupé comme médecin non seulement des Jésuites, mais aussi des Religieuses du Bon Pasteur et des malades relevant de la Cour du Bien-être social. Toujours présent à l'appel, il fut sur la brèche jour et nuit... Il était un admirable prototype du médecin de famille. Sa démarche sans hâte, ses paroles posées et lentes apportaient à ses malades le réconfort... Toujours souriant, aimable sans effort, il ne semblait jamais se départir de son calme¹⁷.

¹⁴ Vidal, J.-A. — *Union Méd. Canada*, **84**: 1227 (nov.) 1955.

¹⁷ Desjardins, Édouard — *Union Méd. Canada*, **88**: 991 (août) 1959.

LE DOCTEUR ERNEST GARIÉPY

(1879-1936)

Né à Sorel en 1879, le docteur Ernest Gariépy fit ses études primaires dans sa ville natale; c'est à l'Université d'Ottawa qu'il poursuivit ses études classiques.

Il fit sa médecine à l'Université Laval de Montréal et reçut son titre de docteur en 1916. Il fut décoré de la médaille Hingston.

La paroisse St-Nicolas d'Ahuntic fut son premier champ d'action. C'est là qu'il ouvrit sans tarder son cabinet de consultation qu'il ne quitta jamais. Une clientèle devenue très vite nombreuse et choisie lui donna occasion de mettre en évidence ses qualités de coeur et ses qualités professionnelles. Ce qui le signale à l'attention de ses confrères, c'est cet ensemble de qualités qui font de lui le modèle du médecin praticien, le véritable médecin de famille: assiduité, constance à ses heures de consultation, ponctualité à ses visites à domicile, attention particulière à l'examen de ses malades, probité dans le diagnostic, désireux dans les cas difficiles ou graves de s'entourer de l'expérience de ses confrères, sympathie envers ses patients qu'il visitait dans les hôpitaux même lorsqu'ils étaient dans les salles de l'Assistance publique¹⁸.

Attaché à la clinique des maladies pulmonaires de l'Institut Bruchési depuis son temps d'étudiant, sa clinique était l'une des plus suivies. Il avait la confiance de ses consultants, connaissait bien les principes de la lutte antituberculeuse tant au point de vue prophylactique qu'au point de vue thérapeutique. Malgré une clientèle nombreuse et absorbante sur un territoire très étendu, il assistait assez régulièrement aux réunions d'étude de la Société médicale et de la Société de phthisiologie de Montréal. En plusieurs occasions, il avait fait part, d'une façon intéressante, de ses observations personnelles.

L'expérience acquise auprès d'un grand nombre de malades et ses qualités de clinicien lui avaient valu de la part de l'Université de Montréal le titre d'assistant à la clinique de Phthisiologie de l'Institut Bruchési.

Sa vie toute empreinte de dévouement et d'étude est un exemple pour ses confrères. Elle fut et elle restera longtemps encore une édification pour la population au milieu de laquelle il vécut. Elle n'oubliera pas la grande charité qui l'animait à l'égard des pauvres qu'il ne refusa jamais de soigner.

Le docteur Gariépy est tombé à la tâche au retour d'une visite. Sentant que le mal qui l'étreignait pouvait l'emporter,

sereinement il entra dans un presbytère situé dans une paroisse presque voisine de la sienne, se confessa, reçut les derniers sacrements, retourna chez lui et s'alita attendant la mort qui ne tardera pas à venir au milieu d'atroces douleurs: mais dans la paix et la sérénité d'une âme profondément chrétienne¹⁹.

Il était le père du docteur Roger Gariépy.

LE DOCTEUR GEORGES-ÉTIENNE MIGNAULT

(1881-1944)

Le docteur Georges-Étienne Mignault a fait ses études secondaires au Collège de Sainte-Thérèse et sa médecine à l'Université Laval de Montréal où il obtint son doctorat en 1906.

Dès cet instant, il s'orienta en médecine de famille et porta un intérêt particulier aux malades atteints de lésions pulmonaires.

En 1910, il fut l'un des piliers du bureau médical de l'Institut Bruchési, alors installé provisoirement dans un édifice des Soeurs de la Providence, à l'angle des rues Saint-Hubert et De Montigny. En 1922, il se rendit à Paris suivre les cours des professeurs E. Rist et P. Ameuille de l'Hôpital Laënnec et du professeur Besançon de l'Hôpital Boucicaut.

À son retour à Montréal, il décida de consacrer la majeure partie de sa pratique médicale à la pneumologie; il s'intéressa surtout au problème médico-social de la tuberculose.

La Faculté de Médecine de l'Université de Montréal le chargea en 1926 d'organiser le service médical de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Cartierville. Ses collègues, les docteurs J.-Avila Vidal, Laurier et Verschelden

associés dès la première heure à ce travail, étaient témoins de son dévouement, de sa ténacité au travail, de son enthousiasme et de sa compréhension du problème antituberculeux. Grâce à son sens de l'organisation et à la confiance des Religieuses de la Providence, l'Hôpital du Sacré-Coeur est devenu une institution progressive¹⁹.

En 1939, le docteur Mignault fut nommé président de la Société Médicale de Montréal. Le dernier article que le docteur Mignault publia dans l'Union Médicale du Canada (avril 1944) était basé sur une conférence qu'il donna devant les membres de la Société de Phthisiologie sur « la tuberculose et le traumatisme ».

(À suivre)

¹⁸ Jarry, J.-A. — *Union Méd. Canada*, 65: 570 (juin) 1936.

¹⁹ *Ibid.*

²⁰ Vidal, J.-A. — *Union Méd. Canada*, 73: 570 (mai) 1944.

faisons le point

- Rien ne peut remplacer les 14 années d'expérience qu'ont les médecins canadiens avec le VALIUM.
- Rien ne peut remplacer plus de 14 années d'enquêtes cliniques et pharmacologiques que 'Roche' a menées sur le VALIUM.
- Rien ne peut remplacer le service et la documentation que 'Roche' fournit sur le VALIUM.

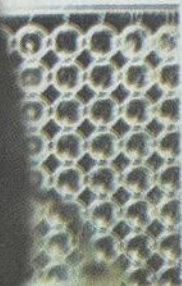
Valium® Roche®

le premier diazépam, dont le dossier ne peut être imité.

Classification: anxiolytique—sédatif
 * Marques déposées
 Informations posologiques sur demande.



Hoffmann-La Roche Limitée
 Vaudreuil, Québec



Anticorps	Second prélèvement
IgG	
IgM	
IgA	+
IgE	+
IgD	+



de toxoplasmose évolutive.
 Biologie, 1975.

...és sont spécifiques et il n'y a pas de discordance qualitative. Le spécificité des titres faibles a été étudiée de façon aveugle par les 3 tests classiques. Le titre agglutinant d'anticorps immuns résiduels du % a été retenu comme positif (10 à 12 UI), à condition que le voile d'agglutination soit complet et intact, avec bien pour le sérum non traité que pour le sérum traité par le 2-ME. En effet, en ne considérant que l'agglutination en sérum total, il a été mis en évidence une discordance entre les résultats de l'agglutination du TL et de l'IFAT portant sur 1% de la totalité des sérums des sérums dépourvus d'anticorps lymphocytaires ou fluorescents ont une agglutination positive (sérum non traité), le plus souvent à titre faible mais, ces anticorps se sont toujours révélés être dans la fraction (35) les fractionnements en gradient de saccharose et d'acrylamide. Ils perdent le pouvoir agglutinant après le traitement du sérum par le 2-ME. S'ils peuvent être détruits par les toxoplasmes, ils ne sont pas détruits en réalité les anticorps des sérums non pro-

revues de livres

Jacques ARCHIMBAUD — **Actualités bibliographiques en médecine, pharmacie et sciences biomédicales** — no 3. Ed. Sandor, France, 1976.

Sandoz, France, 1976.

Ce nouveau volume de bibliographie est préparé et rédigé par l'équipe dynamique de la Bibliothèque médicale de l'Université de Clermont-Ferrand.

Il fait suite aux deux séries déjà parues; comme les précédents, cet ouvrage veut être un complément et une mise à jour des données fournies non seulement par les séries antérieures, mais surtout par les deux volumes sur la bibliographie et la recherche documentaire (1970-1972) concernant les instruments de la recherche documentaire et l'organisation du travail documentaire et sur le livre paru en 1973 qui est intitulé: « Introduction à la bibliographie dans les sciences biomédicales ».

Le sommaire du nouvel ouvrage de Jacques Archimbaud et de ses collaborateurs est divisé en douze chapitres: la documentation, les guides d'orientation bibliographique, les documents primaires et les textes majeurs, les annuaires, les organismes, l'automatisation, les grandes bibliographies internationales et les bases de données, les bibliographies rétrospectives et les recherches historiques, la traduction, les recommandations pour la rédaction, les textes documentaires et les langages documentaires.

Ce volume de 180 pages est un excellent outil de travail; il est bien présenté et il se lit sans effort. On ne peut que le recommander hautement aux bibliothécaires médicaux qui visent au sommet d'efficacité et féliciter l'équipe de l'Université de Clermont-Ferrand pour sa fidélité et sa persévérance.

Édouard DESJARDINS

Jean-Lucien GRIGNON — **La chirurgie et l'esthétique**. Robert Laffont, édit., Paris, 1977.

La maison d'édition Robert Laffont de Paris enrichit sa collection: *Comprendre pour mieux guérir*, dirigée par le docteur Louis Cournot et Mario Muchnik, d'un nouveau volume signé par le docteur Jean-Lucien Grignon et intitulé *La chirurgie et l'esthétique*, avec en sous-titre: l'espoir et le possible.

L'ouvrage de 240 pages, illustré par la reproduction (page 14) de *L'Espérance* de Puvis de Chavannes, (page 24) de *La brune au miroir* de Caro-

Delvaille, (page 34) de *La dame au cochon* de Félicien Rops et (page 150) de *la Femme au miroir* de Rouault, est avant tout un livre de vulgarisation très bien conçu, clairement rédigé et d'autant plus facile à comprendre qu'il comporte vingt figures.

L'ouvrage est complet; il est divisé en quatre grands chapitres: le poids de l'apparence, l'opéré, le chirurgien et le voyage chirurgical, le domaine de la chirurgie correctrice et les principales interventions de la chirurgie esthétique.

Le chapitre de la chirurgie correctrice est subdivisé en cinq questions et réponses: 1) la terminologie; 2) la cicatrisation et les cicatrices; 3) les méthodes de la chirurgie plastique; 4) les lésions corporelles concernées par la chirurgie plastique et 5) qui est l'opéré?

Les principales interventions de la chirurgie esthétique sont longuement étudiées. L'auteur donne le but morphologique de l'opération, les conditions de l'intervention, certains exemples de cette chirurgie concernant le nez, les oreilles, les paupières, les rides, la silhouette des seins, de l'abdomen, des fesses et des cuisses. L'auteur traite aussi de la responsabilité en chirurgie esthétique.

Pour mieux attirer l'attention du lecteur, l'auteur a pris soin d'amorcer son travail en quelques mots: *Chaque corps est un poème et son chantre est lui-même*.

L'ouvrage du docteur Jean-Lucien Grignon est très discret au sujet de sa propre carrière et rien n'apparaît comme la plus minime incitation publicitaire.

Pour encourager les lecteurs, répétons que la collection: *Comprendre pour mieux guérir* se définit ainsi: « Pour la première fois, des médecins s'adressent aux malades pour leur dire en langage clair, ce qu'est leur maladie et comment, guéris, ils peuvent se conduire dans toutes circonstances de la vie... »

L'ouvrage est susceptible d'intéresser au plus haut point.

Édouard DESJARDINS

J.-M. CORMIER, J. SAUTOT, C. FRILEUX et G. ARNULF — **Nouveau traité de technique chirurgicale — Artères, veines, lymphatiques**. Tome V, 2e éd. Masson, édit., Paris, 1977.

La seconde édition du Tome V du Nouveau traité de technique chirurgicale publié sous la direction de

Jean Patel, de Lucien Léger et de Jean-Claude Patel de Paris vient de paraître.

Le cinquième tome comprend l'étude des maladies des artères, des veines et des lymphatiques; les docteurs J. Florent et Ph. Mouret ont collaboré à cet ouvrage.

Le volume est divisé en trois parties: la première comprend: 1) la chirurgie des artères, soit: a) les techniques générales de la chirurgie artérielle; b) les voies d'abord; c) les lésions artérielles traumatiques et congénitales; d) l'embolotomie; e) les anévrysmes périphériques; f) les anévrysmes de l'aorte abdominale; g) l'oblitération ou la sténose de la fémorale ou de la poplitée.

La deuxième partie comprend la chirurgie des veines, soit: a) les techniques générales de la chirurgie veineuse; b) les varices essentielles des membres inférieurs; c) les séquelles de phlébite.

La troisième partie s'adresse à l'étude et à la chirurgie des lymphatiques: a) moyens d'investigation des lymphatiques; b) chirurgie des lymphoedèmes et de l'éléphantiasis et c) chirurgie du canal thoracique et indications chirurgicales dans la maladie de Hodgkin.

Il s'agit d'un fort volume de 681 pages comprenant 960 figures; c'est dire comme l'iconographie a une grande importance à l'esprit des auteurs.

L'auteur de cette revue, ancien élève de Raymond Grégoire qui a publié, chez Baillièrre, un volume sur les anévrysmes artério-veineux, a lu avec grand intérêt les sous-chapitres sur l'anévrysme artério-veineux traumatique qui fut le thème de sa thèse présentée en 1926 à la Faculté de Médecine de Paris. À cette époque, l'endo-anévrysmorrhaphie de Matas de la Nouvelle-Orléans était déjà connue.

Ce sous-chapitre est excellent; il ne se limite pas à l'anévrysme artério-veineux traumatique; il touche également les fistules artério-veineuses congénitales simples et complexes.

Si l'on en juge par le soin apporté à décrire les techniques indiquées dans le traitement seul des fistules artério-veineuses et des anévrysmes artério-veineux, on peut juger de la valeur de l'ouvrage et de ses illustrations qui ne peuvent que plaire aux lecteurs.

D'ailleurs, ce traité de Jean Patel et Lucien Léger est en langue française le meilleur ouvrage qui soit. Le tome V peut être d'une grande utilité aux chirurgiens vasculaires et à leurs élèves. Il s'agit d'un fort volume relié dont les divisions sont claires. Ouvrage à recommander sans restriction.

Édouard DESJARDINS

revue de périodiques

A. FROIDEVAUX et M.C. MARTI (Genève) — **Kystes sacro-coccygiens, étude de 422 cas.** Lyon Chirurgical, 72: 408 (novembre-décembre) 1976.

Les auteurs commencent leur article par un retour au passé, soit la première description d'un kyste sacro-coccygien en 1847 par Anderson; et trente-sept ans plus tard, l'appellation nouvelle par Hodges de cette affection: *le sinus pilonidal*.

De nombreuses publications ont paru depuis et différentes techniques ont été préconisées pour la cure d'une affection bénigne qui pose « un grand problème thérapeutique ». Ceci a amené les auteurs à ré-examiner les 422 cas qui ont été traités à la clinique universitaire de Genève. Ils ont relevé trois points: l'étiologie de la lésion et sa pathogénie, le choix d'une ou de deux techniques simples et susceptibles d'éliminer ou d'abaisser le taux des récurrences. Le troisième point fait l'objet du présent article: l'étude des cas et celle des porteurs de récurrence, ainsi que l'importance de l'épilation, de l'antibiothérapie et de la radiothérapie.

L'étude porte sur une période de onze ans et s'adresse à 422 cas traités par une vingtaine de chirurgiens qu'avaient le choix de trois techniques différentes.

Il est inutile de reprendre la question déjà bien connue de l'étiopathogénie, de même que la durée d'hospitalisation et celle de la convalescence; ces notions sont connues comme celle de l'incapacité de travail (hospitalisation et convalescence).

Les récurrences parmi les 422 cas sont au taux minimum de 21.4 pour cent; elles peuvent s'élever à 36 pour cent.

Il paraît établi que les récurrences se présentent dans les six mois postopératoires. Et parmi les récurrences réopérées au nombre de 21, il n'y eut que 5 succès, soit 23.8 pour cent et 16 échecs ou 76.2 pour cent.

En conclusion, les autres pensent que ces chiffres suffisent nettement à comprendre la nécessité de revoir le problème de la cure du sinus pilonidal, afin d'offrir un jour une technique capable d'abaisser le taux des récurrences.

Édouard DESJARDINS

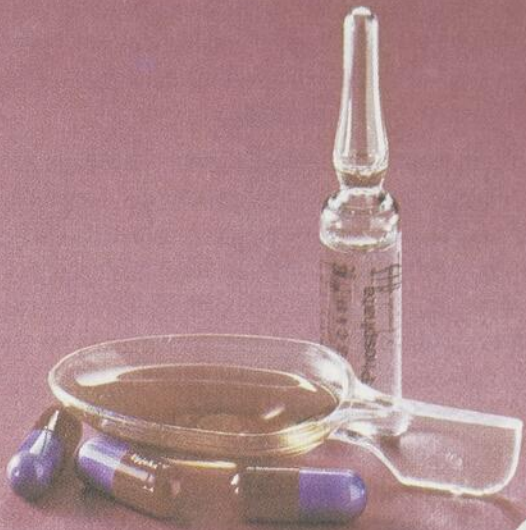
R.A. MacBeth — **La chirurgie au Canada durant le régime français: 1608 à 1763** (Canadian Surgery during the French regime: 1608-1763). *J. Can. Chir.*, 20: 71-82, 1977.

L'article du docteur MacBeth, chirurgien de l'Université de Dalhousie à Halifax, est une repro-

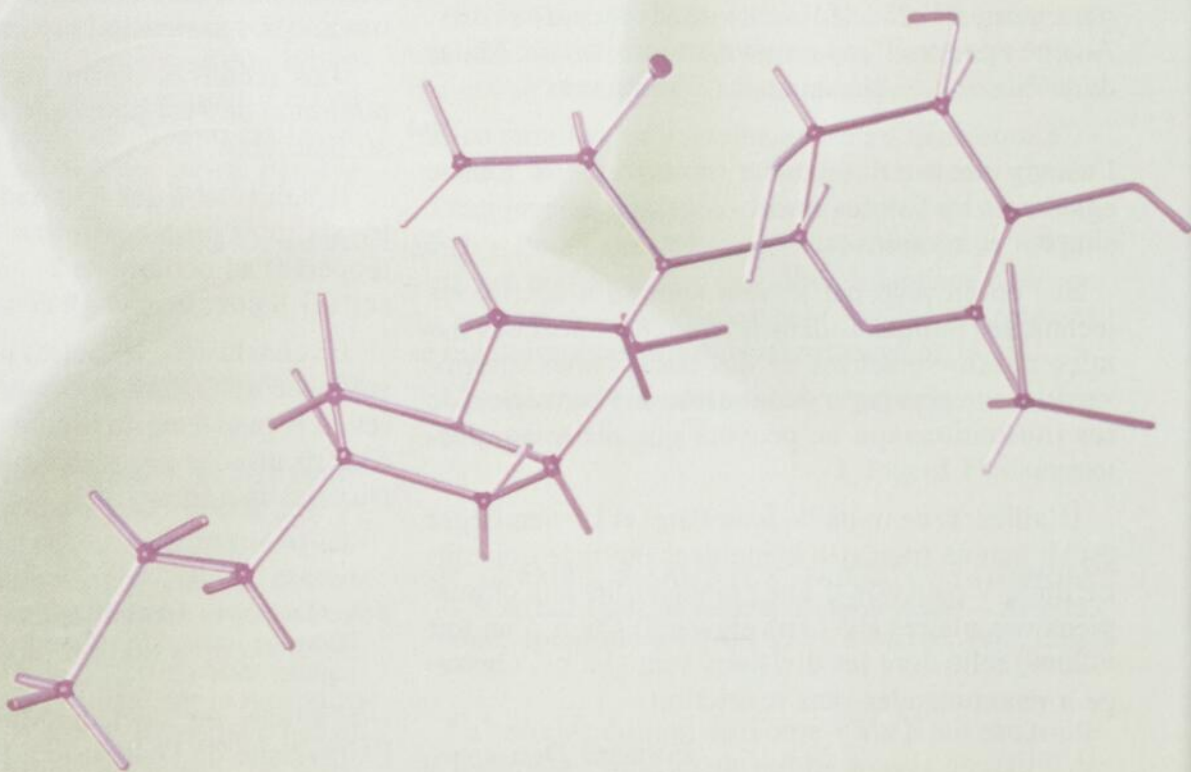
Dalacin C

(clindamycine)

Diverses voies d'administration:



- CAPSULES
- GRANULÉ
- SOLUTION STÉRILE I.V., I.M.



UN LEADER DANS
Upjohn
LA RECHERCHE
SUR LES
ANTIBIOTIQUES

LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
865 YORK MILLS ROAD, DON MILLS, ONTARIO

MEMBRE

ACIM

Dalacin C

(clindamycine)

Indications et usage clinique

Le Dalacin C est indiqué dans le traitement d'infections graves causées par des anaérobies sensibles comme l'espèce BACTEROIDES, le PEPTOSTREPTOCOCCUS, le streptocoque anaérobie, l'espèce CLOSTRIDIUM et le streptocoque microaérophile.

Il est aussi indiqué dans les infections graves dues aux bactéries gram-positives sensibles (staphylocoques, y compris les staphylocoques producteurs de pénicillinase, les streptocoques et les pneumocoques), lorsque le malade ne tolère pas les autres antibiotiques ou que le microorganisme est résistant aux autres antibiotiques.

POUR LA SOLUTION STÉRILE DE DALACIN C PHOSPHATE SEULEMENT

La solution stérile de Dalacin C Phosphate est indiquée pour traiter les infections, dans les cas où la voie orale n'est pas indiquée ou ne peut être employée.

Contre-indications

Le Dalacin C est contre-indiqué chez les malades ayant des antécédents d'hypersensibilité à ce composé, au composé de base clindamycine, ou au palmitate de clindamycine. Bien qu'on n'ait pas pu démontrer une sensibilité croisée avec la Lincofin (lincomycine), il est déconseillé d'administrer aux malades ayant déjà eu des réactions de sensibilité à la lincomycine.

Jusqu'à ce qu'on dispose d'une plus longue expérience clinique, s'abstenir de donner le Dalacin C aux nouveau-nés (de moins de 30 jours) et aux femmes enceintes.

Mise en garde

Quelques cas de diarrhée sévère et persistante sont survenus au cours du traitement au Dalacin C ou après. Ces diarrhées (occasionnellement avec sang et mucus) ont quelquefois abouti à une colite aiguë. Dans certains de ces cas l'endoscopie a révélé une formation pseudo-membraneuse.

En cas de diarrhée sévère discontinue le traitement mais, s'il est jugé nécessaire, le poursuivre avec surveillance étroite du malade. Traiter toute diarrhée sévère survenant jusqu'à plusieurs semaines suivant la terminaison du traitement comme si elle était associée à l'antibiothérapie.

Il est conseillé d'effectuer une endoscopie lorsqu'on soupçonne une colite. Une diarrhée légère, avec un minimum d'altérations de la muqueuse, peut réagir à la simple cessation du traitement. Pour les cas modérés ou graves, y compris ceux avec ulcération ou formation pseudo-membraneuse, instituer un traitement aux liquides, électrolytes et protéines, selon le besoin. Les corticoïdes en lavement et par voie générale peuvent soulager les cas persistants. Les agents anticholinergiques et antispasmodiques peuvent aggraver l'état. Il importe de considérer les autres causes de la colite.

Précautions

Le Dalacin C, comme tout médicament, doit être prescrit avec prudence aux personnes atopiques.

Les antibiotiques provoquent parfois une prolifération de germes insensibles à leur action, notamment des levures. En présence de surinfection, prendre les moyens thérapeutiques appropriés dictés par l'état clinique.

Étant donné que des anomalies dans les épreuves de la fonction hépatique, chez l'animal ainsi que chez l'homme, ont été notées de temps à autre, il importe de procéder à des épreuves de la fonction hépatique durant un traitement prolongé. Des héмограмmes doivent également être effectués lors d'un traitement prolongé.

Comme pour tout antibiotique, effectuer des études de sensibilité durant le traitement.

Le Dalacin C peut être administré aux malades souffrant d'anurie et à ceux dont la fonction hépatique est altérée. La demi-voie du Dalacin C dans le sérum de malades dont la fonction rénale est sérieusement réduite est supérieure à celle du composé chez les sujets normaux. Dans ces cas, il importe de réduire la dose de Dalacin C en conséquence. L'hémodialyse ni la dialyse péritonéale ne constituent des moyens efficaces pour éliminer l'antibiotique du sang. Chez les malades souffrant d'une insuffisance rénale grave, procéder périodiquement au dosage de clindamycine dans le sérum.

POUR LA SOLUTION STÉRILE DE DALACIN C PHOSPHATE SEULEMENT

La solution stérile de Dalacin C Phosphate doit être diluée pour administration par voie intraveineuse (Voir "Posologie et mode d'administration").

Réactions défavorables

POUR LES CAPSULES DE DALACIN C SEULEMENT

Sur les 851 malades traités pour des infections, 65 seulement ont présenté des réactions secondaires, ce qui représente 7,6% du total des malades étudiés ou 8,0% des 813 malades en postobservation. Du reste, il a été considéré que dans 22 cas seulement, les symptômes étaient attribuables à la clindamycine, c'est-à-dire que la fréquence globale parmi les 813 malades en postobservation n'a été que de 2,7%.

Réactions gastro-intestinales

Des douleurs abdominales se sont produites chez 12 malades, soit une fréquence d'ensemble de 1,4% sur 851 malades; elles n'ont été attribuées au médicament que chez 7 d'entre eux (soit 0,8%). La diarrhée est survenue dans 22 cas (fréquence globale de 2,6%) et n'a été attribuée au médicament que dans 13 cas (soit 1,5%). Des vomissements sont survenus chez 14 malades, soit une fréquence d'ensemble de 1,6%. Sept malades (0,8%) eurent des nausées, reliées au médicament dans 2 cas (soit 0,2%). Les réactions secondaires ont été graves dans 10 cas. (Voir aussi la section Mise en garde).

Réactions hématopoiétiques

On a signalé un cas de neutropénie (leucopénie) temporaire, dont la relation avec le traitement demeure inconnue. Cependant, aucune réaction hématologique toxique irréversible n'a été rapportée.

Réactions sur la peau et les muqueuses

Une éruption cutanée a été notée chez 6 malades (soit 0,7%), mais aucune de ces réactions n'a pu être liée au médicament. Un cas d'urticaire, dont la relation avec l'antibiotique n'a pu être établie, fut aussi rapporté.

Réactions hépatiques

Il y a eu quelques anomalies transitoires dans les épreuves de la fonction hépatique (augmentation de la phosphatase alcaline et des transaminases sanguines), mais une relation directe entre le Dalacin C et un trouble fonctionnel du foie n'a pas été établie.

POUR LE DALACIN C PALMITATE SEULEMENT

Des 340 malades ayant reçu le Dalacin C Palmitate, 23 seulement ont développé des réactions secondaires, ce qui représente 6,8% des malades en postobservation.

Réactions gastro-intestinales

Des réactions gastro-intestinales ont été rapportées par 7 malades (2,05%); quatre ont rapporté une diarrhée (1,2%) et trois d'autres malaises gastro-intestinaux. (Voir aussi "Mise en garde").

Réactions hématopoiétiques

De la neutropénie (leucopénie) temporaire a été rapportée avec les capsules de

Dalacin C mais pas avec le Dalacin C Palmitate. Sa relation avec le traitement est inconnue. Aucune réaction hématologique toxique irréversible n'a été rapportée avec ces deux composés.

Réactions sur la peau et les muqueuses

Des éruptions cutanées ont été rapportées chez 9 malades (soit 2,8%) traités au Dalacin C Palmitate. Ces éruptions cutanées ont été décrites comme étant maculo-papuleuses.

Réactions hépatiques

Il y a eu quelques anomalies transitoires dans les épreuves de la fonction hépatique (augmentation de la phosphatase alcaline et des transaminases sanguines), mais une relation directe entre le Dalacin C Palmitate et un trouble fonctionnel du foie n'a pas été établie.

Système nerveux central

Des 143 malades ayant pris part à une étude faite au Canada, avec le Dalacin C Palmitate, deux se sont plaints de somnolence et un eut un cauchemar.

POUR LA SOLUTION STÉRILE DE DALACIN C PHOSPHATE SEULEMENT

Réactions locales

(a) INJECTION INTRAMUSCULAIRE: Sur les 404 sujets ayant reçu une injection intramusculaire de Dalacin C Phosphate (solution renfermant 150 mg/ml), six (1,5%) ont eu les réactions locales suivantes: Deux se sont plaints d'une douleur au point de piqûre, deux ont présenté une induration au point de piqûre et deux ont développé un abcès stérile.

(b) PERFUSION INTRAVEINEUSE: Sur les 192 sujets ayant reçu une perfusion intraveineuse de Dalacin C Phosphate, 14 (7,3%) ont eu des réactions locales. Onze ont développé une thrombophlébite superficielle et 1 une thrombophlébite superficielle ainsi que profonde. Dans la plupart des cas, le produit fut administré par l'entremise d'une sonde à demeure déjà en place. Il est donc difficile d'établir jusqu'à quel point le médicament a contribué à l'irritation. Deux sujets ont développé un érythème local, un gonflement et de la douleur au point de perfusion.

Réactions générales

Vingt-neuf des 596 sujets traités au Dalacin C Phosphate, par voie intramusculaire ou intraveineuse, ont développé les réactions générales suivantes:

	NOMBRE DE SUJETS
Eruption cutanée	7
Urticaire	1
Prurit	1
Fièvre, leucocytose	1
Nausées, avec ou sans vomissement	1
Diarrhée (voir aussi "Mise en garde")	4
Hypotension	1
Hypertension	1
Essoufflement	1
Surinfection*	4
Arrêt cardiaque**	1
Mauvais goût ou goût amer dans la bouche	5

*La surinfection est une complication de l'antibiothérapie en général. Elle n'est donc pas nécessairement un effet secondaire véritable du Dalacin C Phosphate.

**A cause d'une myocardite sous-jacente.

Résultats cliniques de laboratoire

Les malades traités au cours des études cliniques faites avec le Dalacin C Phosphate ont été soumis à des examens de laboratoire, notamment examen hématologique, analyse d'urine et épreuves fonctionnelles du foie et du rein. Quelques-uns de ces examens étaient anormaux au début mais ils sont revenus à la normale au cours du traitement au phosphate de clindamycine, tandis que d'autres étaient normaux au début mais sont devenus anormaux au cours du traitement.

D'après l'évaluation totale des valeurs cliniques de laboratoire de ces malades, le Dalacin C Phosphate n'exerce pas d'effet toxique sur les fonctions hématopoiétique, hépatique ou rénale. Une élévation temporaire des transaminases sanguines a été notée chez quelques malades, mais les autres épreuves de la fonction hépatique (phosphatase alcaline, bilirubine sérique) n'ont montré aucun signe d'augmentation, et il n'y a eu aucun signe clinique de toxicité hépatique attribuable au médicament.

Symptômes et traitement du surdosage

Nul cas de surdosage n'a été signalé mais, le cas échéant, des réactions gastro-intestinales peuvent survenir, notamment douleurs abdominales, nausées, vomissement et diarrhée. Au cours des essais cliniques, on a donné pendant cinq jours, à un enfant de trois ans, une dose de 100 mg/kg de Dalacin C, qui s'est traduite par de légères crampes abdominales et de la diarrhée. Par contre, on n'a observé aucune réaction secondaire chez un garçonnet de 13 ans ayant reçu une dose de 75 mg/kg pendant cinq jours. Dans ces deux cas, les analyses de laboratoire sont restées normales. Le seul traitement est un simple lavage gastrique. On ne connaît aucun antidote spécifique.

POUR LE DALACIN C PALMITATE SEULEMENT

Lors d'une étude portant sur des adultes volontaires, en bonne santé, des doses de Dalacin C Palmitate allant jusqu'à 1800 mg/jour furent administrées pendant 21 jours. Les seuls effets notés furent un changement dans la consistance et la fréquence des selles, ainsi que trois cas d'éruptions cutanées, deux de nausées et un d'étourdissement.

POUR LA SOLUTION STÉRILE DE DALACIN C PHOSPHATE SEULEMENT

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. On ne connaît aucun antidote spécifique. Des doses allant jusqu'à 1200 mg toutes les six heures (4800 mg/jour) ont été administrées en perfusion, pendant cinq jours, sans provoquer de réactions secondaires.

Excrétion

POUR LA SOLUTION STÉRILE DE DALACIN C PHOSPHATE SEULEMENT

Le Dalacin C Phosphate est un dérivé inactif au point de vue microbiologique qui se transforme *IN VIVO* en clindamycine, antibiotique très actif. L'étude approfondie du métabolisme et de l'excrétion de la clindamycine, chez l'animal et chez l'homme, a permis de démontrer que l'excrétion du médicament se produit dans sa forme inchangée aussi bien que sous forme de métabolites actifs et inactifs sur le plan biologique, dans l'urine et dans les selles, avec prédominance de l'excrétion fécale. On n'a noté aucun signe que le médicament s'accumule dans l'organisme après l'administration de doses multiples.

La demi-élimination moyenne pour les adultes mâles en bonne santé ayant reçu 300 mg de Dalacin C Phosphate en une perfusion de 10 minutes a été de 2,5 heures. Pour les six malades à fonction hépatique altérée la demi-élimination moyenne a été de 4,5 heures, et pour ceux à fonction rénale altérée elle a été de 3,0 heures.

Posologie et mode d'administration

DALACIN C, CAPSULES

Adultes: 150 mg toutes les 6 heures.

INFECTIONS MODÉRÉMENT GRAVES: 300 mg toutes les 6 heures

INFECTIONS GRAVES: 450 mg toutes les 6 heures.

Enfants (âgés de plus d'un mois): Une des deux posologies suivantes, selon la gravité de l'infection:

8 à 16 mg/kg/jour (4 à 8 mg/lb/jour) en 3 ou 4 doses égales.

16 à 20 mg/kg/jour (8 à 10 mg/lb/jour) en 3 ou 4 doses égales.

Le Dalacin C peut être pris avec les repas car la nourriture n'altère que très peu son absorption.

N.B.: En présence d'infections à streptocoques β -hémolytiques, poursuivre le traitement pendant au moins 10 jours afin de réduire le risque d'apparition subséquente de fièvre rhumatismale ou de glomérulonéphrite.

DALACIN C PALMITATE, SOLUTION ORALE

Enfants (âgés de plus d'un mois):

Une des trois posologies suivantes, selon la gravité de l'infection:

8 à 12 mg/kg/jour (4 à 6 mg/lb/jour) en 3 ou 4 doses égales

13 à 16 mg/kg/jour (6,5 à 8 mg/lb/jour) en 3 ou 4 doses égales

17 à 25 mg/kg/jour (8,5 à 12,5 mg/lb/jour) en 3 ou 4 doses égales

Poids	8-12 mg/kg/jour (4-6 mg/lb/jour)	13-16 mg/kg/jour (6,5-8 mg/lb/jour)	17-25 mg/kg/jour (8,5-12,5 mg/lb/jour)
22-40	37,5 mg q.6 h.	75 mg q.8 h.	75 mg q.6 h.
40-55	75 mg q.8 h.	75 mg q.6 h.	150 mg q.8 h.
55-75	75 mg q.6 h.	150 mg q.8 h.	150 mg q.6 h.
75-100	150 mg q.8 h.	150 mg q.6 h.	300 mg q.8 h.
100 lb et au-dessus:	150 mg q.6 h.	300 mg q.6 h.	450 mg q.6 h.

N.B.: En présence d'infections à streptocoques β -hémolytiques, poursuivre le traitement pendant au moins 10 jours afin de réduire le risque d'apparition subséquente de fièvre rhumatismale ou de glomérulonéphrite.

DALACIN C PHOSPHATE, SOLUTION STÉRILE

Adultes

Injection intramusculaire: 600 mg/jour en deux doses égales.

INFECTIONS MODÉRÉMENT GRAVES: 600 à 1200 mg/jour en deux ou trois doses égales.

INFECTIONS GRAVES: 1200 à 2400 mg/jour en deux, trois ou quatre doses égales.

Il est déconseillé d'administrer des injections intramusculaires de plus de 600 mg au même endroit.

Perfusion intraveineuse

Pour l'administration intraveineuse il importe de diluer le Dalacin C Phosphate, soit 300 mg dans 50 ml ou plus de diluant (6 mg/ml), et de l'administrer sur une période d'au moins dix minutes. Il est déconseillé d'administrer plus de 1200 mg en une seule perfusion intraveineuse d'une heure. Ne pas injecter le Dalacin C Phosphate par voie intraveineuse sous forme non diluée et en une seule dose massive.

INFECTIONS MODÉRÉMENT GRAVES: 900 à 1800 mg par jour, en goutte à goutte continu, ou en deux ou trois doses égales, perfusées sur une période d'au moins 20 minutes.

INFECTIONS GRAVES: 1800 à 2700 mg par jour, en goutte à goutte continu, ou en trois ou quatre doses égales, perfusées sur une période d'au moins 20 minutes. Dans les infections menaçantes on peut administrer 2700 à 4800 mg par jour, en goutte à goutte continu ou en trois ou quatre doses égales, perfusées sur une période d'au moins 20 minutes.

Dilution et vitesse de perfusion

Dose	Diluant	Vitesse
300 mg	50 ml	10 min.
600 mg	100 ml	20 min.
900 mg	150 ml	30 min.
1200 mg	200 ml	45 min.

On peut cependant administrer la première dose du médicament en une seule perfusion rapide et les autres en perfusion intraveineuse continue, comme suit:

Pour maintenir les niveaux sériques de clindamycine	Perfusion rapide pour la 1 ^{re} dose	Taux de perfusion pour les doses suivantes
au-dessus de 4 μ g/ml	10 mg/min. pendant 30 min.	0,75 mg/min.
au-dessus de 5 μ g/ml	15 mg/min. pendant 30 min.	1,00 mg/min.
au-dessus de 6 μ g/ml	20 mg/min. pendant 30 min.	1,25 mg/min.

Enfants (âgés de plus d'un mois):

Injection intramusculaire: 10 à 15 mg/kg par jour, en deux, trois ou quatre doses égales.

INFECTIONS MODÉRÉMENT GRAVES: 15 à 20 mg/kg par jour en trois ou quatre doses égales.

INFECTIONS GRAVES: 20 à 30 mg/kg par jour en trois ou quatre doses égales.

Perfusion intraveineuse

(Diluer la solution stérile de Dalacin C Phosphate comme pour l'adulte.)

INFECTIONS MODÉRÉMENT GRAVES: 15 à 25 mg/kg par jour, en goutte à goutte continu, ou en trois ou quatre doses égales, perfusées sur une période d'au moins 20 minutes. Dans les infections graves il est recommandé d'administrer aux enfants au moins 300 mg par jour, quel que soit le poids corporel.

Dilution et compatibilité

4 ml (600 mg) de Dalacin C Phosphate ont été dilués dans 1000 ml des solutions pour perfusion ci-dessous mentionnées. Ce produit a été physiquement compatible et n'a subi aucun changement important de pH ou d'activité antimicrobienne sur une période de 24 heures.

Chlorure de sodium pour injection

Dextrose 5% dans l'eau

Dextrose 5% dans solution physiologique salée

Dextrose 5% dans solution de Ringer

Dextrose 5% dans solution physiologique à demi-concentration plus 40 mEq de chlorure de potassium

Dextrose 2½% dans solution de Ringer-lactate (solution de Hartmann).

Ajouté à 5% de dextrose dans l'eau avec Solu-B (Vitamines B Upjohn) le Dalacin C Phosphate n'a pas été stable. Il n'est donc pas recommandé de le mélanger à des solutions renfermant des vitamines B.

Présentation

DALACIN C, CAPSULES

Capsules à 150 mg - Chaque capsule renferme le chlorhydrate hydraté de clindamycine correspondant à 150 mg de clindamycine. Flacons de 16 et de 100.

Capsules pédiatriques à 75 mg - Chaque capsule renferme le chlorhydrate hydraté de clindamycine correspondant à 75 mg de clindamycine. Flacons de 100.

DALACIN C PALMITATE, SOLUTION ORALE

Format de 100 ml - Lorsque le contenu du flacon est dissout dans 73,8 ml d'eau, 5 ml (une cuillerée à thé) renferment le chlorhydrate de palmitate de clindamycine correspondant à 75 mg de clindamycine base.

N.B.: Ne pas réfrigérer le produit reconstitué car à des températures basses la solution peut s'épaissir et s'écouler difficilement. Le produit reconstitué reste stable pendant 14 jours à la température ambiante.

DALACIN C PHOSPHATE, SOLUTION STÉRILE

Ampoules de 2 ml. Chaque ml renferme le phosphate de clindamycine correspondant à 150 mg de clindamycine base.

Monographies envoyées sur demande.



LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
865 YORK MILLS ROAD/DON MILLS, ONTARIO



duction partielle d'un travail présenté par l'auteur au XXVe Congrès international d'Histoire de la médecine tenu à Québec en 1976.

Le thème général est l'étude de la chirurgie à Québec au moment de la possession française: 1608-1763. L'article qui paraît en janvier 1977 fait état de la situation chirurgicale presque exclusivement telle qu'elle se manifesta à Québec.

Divisée en quatre périodes, cette histoire s'étend de l'arrivée de Cabot en 1497 et de Jacques Cartier en 1535, puis de la fondation de Québec en 1608 jusqu'à la cession à l'Angleterre en 1763 et de cette date à 1867, création de la Confédération canadienne à nos jours.

L'auteur dans cette description chronologique a commis quelques erreurs au sujet de la période 1763-1867.

Il a omis de mentionner qu'il y eut à Québec une première École libre de Médecine avant celle que fonda l'Université Laval. Attaché surtout à la ville de Québec, le docteur MacBeth ne semble pas réaliser qu'il y eut aussi une histoire de la chirurgie à Montréal: la fondation de l'Hôtel-Dieu en 1649, donc bien avant le Montreal General Hospital et la création en 1843 d'une École de Médecine et de Chirurgie qui devint concurrente de l'Université McGill.

Ces omissions involontaires dans le texte publié ont peut-être été corrigées dans le manuscrit présenté au Congrès.

Il serait étrange que l'auteur qui a cité les meilleures autorités en fait d'histoire de la médecine durant la domination française: Gabriel Nadeau, Charles-Marie Boissonnault, C.G. Roland, Sylvio LeBlond, Maude E. Abbott, G. et M. Ahern, Wilfrid Caron, H.E. MacDermot, Arthur Vallée, Emile Gaumont et Jacques Rousseau, ait passé rapidement sur le fait chirurgical montréalais, où il met Étienne Bouchard seul en évidence.

Nous retrouvons ici la difficulté d'évaluer un écrit partiel dont les failles seules frappent.

Tout de même, le docteur MacBeth a parlé des apothicaires, Louis Hébert, Robert Giffard, Bonnerme, René Goupil, Michel Sarrazin, Jean-François Gauthier et Etienne Bouchard. N'oublions pas que certains d'entre eux furent médecins du roi, d'autres apothicaires et la majorité chirurgiens-barbiers. Seul Michel Sarrazin a laissé une réputation internationale.

Edouard DESJARDINS

D.A.E. Shephard — **La littérature médicale: ses problèmes et ses solutions.** (Medical writing and solutions) *J. Can. Chir.*, 14: 478-480 (novembre) 1976.

Cet article au fil des événements est l'oeuvre du rédacteur scientifique du Journal Canadien de Chirurgie, le docteur D.A.E. Shephard. Écrit en anglais, comme la très grande majorité des textes que l'on trouve dans cet excellent périodique, le thème sur la littérature médicale devrait être archi-connu des auteurs, puisque depuis le travail important de A. Gregg intitulé: *Language and practice of medicine*, personne ne devrait ignorer les pré-requis de l'écriture scientifique avant de s'aventurer à rédiger un texte à paraître. Le docteur Shephard se demande s'il ne serait pas utile qu'une série de cours soit donnée dans chaque faculté de médecine sur l'art d'écrire et si ces leçons devraient être facultatives ou non. Le bénéficiaire qu'en retireraient ceux qui ont l'intention d'écrire est tel que tout auteur qui pense avant de prendre la plume comprendrait que l'écrit sérieux et bien exprimé attire le lecteur. On lit avec intérêt un bon auteur parce qu'il sait manier les mots avec concision et lucidité. Bien plus, celui qui écrit bien se mérite facilement les faveurs d'un comité de lecture. Cinq remarques au moins s'imposent pour appuyer la raison d'être du savoir écrire: 1. la clarté, l'authenticité, l'impact et la présentation; 2. la certitude de l'écrivain, de la valeur de son texte, 3. l'expérience, l'assistance à des conférences sur les techniques de la rédaction ou la lecture des volumes appropriés; 4. savoir imiter ses aînés, ceux des patrons qui écrivent suivant une règle de conduite sévère comprenant l'ordre d'abord de la pensée créatrice, l'ordonnance des idées et leur transcription sur le papier.

Une condition majeure ne doit pas être oubliée. Avant tout: un article n'est bon que si l'auteur a quelque chose de neuf à communiquer. La coutume est recommandable de soumettre à un collègue ou même à un patron l'esquisse initiale d'un projet et la trame de sa réalisation.

Le docteur Shephard dit avec raison que le métier d'écrivain n'a jamais de cesse, qu'il exige la répétition des gestes et la manipulation quotidienne de la plume.

La seule consolation d'un auteur réside dans la conscience apprise par l'expérience que la plupart des écrivains sont le plus souvent déçus de leur propre prose. Comme le dit le docteur Shephard, la langue est un instrument de travail aussi précieux pour le chirurgien que celui du scalpel. L'article est à lire et à annoter.

Edouard DESJARDINS

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 artérioveineux

- 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'urémie 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'aggrégation 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 hypoglycémiques des sulfonurées. 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 hypoglycémiques sulfonurés 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  est dosé à 100 mg de sulfapyrazone, qualité Geigy. Flacons de 100 et 1.000.

Anturan 200 mg

Chaque dragée blanche, portant le sceau , est dosée à 200 mg de sulfapyrazone, qualité Geigy. Flacons de 100 et 500.

Renseignements complets sur demande.

(Voir la 2e couverture)

Geigy

Dorval, P.Q.
H9S 1B1

G-5081

Dans la dépression Anafranil[®] peut aider les malades à remonter la pente

Guide thérapeutique concis Anafranil

Antidépresseur

Indications

- 1 Dépression
2 Dépression accompagnée d'anxiété

Posologie

Sauf chez les patients âgés et les adolescents: une dragée (25 mg) trois fois par jour au début; augmenter jusqu'à six dragées (150 mg) ou plus par jour, au besoin. En traitement ambulatoire, on ne recommande généralement pas une posologie excédant huit dragées (200 mg) par jour. Il peut être nécessaire d'administrer jusqu'à 12 dragées (300 mg) par jour aux patients plus gravement atteints et hospitalisés. En gériatrie et chez les adolescents: 25 mg par jour; augmenter de 25 mg par jour ou moins, selon la tolérance et la réponse thérapeutique.

Contre-indications

On ne doit pas administrer l'Anafranil en même temps que, ou moins de quatorze jours après l'administration d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase. L'Anafranil est contre-indiqué en présence d'atteinte hépatique et de glaucome, de même que chez les patients ayant des antécédents de dyscrasies sanguines ou d'hypersensibilité aux tricycliques.

Utilisation durant la grossesse

L'innocuité de l'Anafranil en présence de grossesse n'a pas été établie. Il ne faut donc pas administrer ce médicament aux femmes capables de fécondité, surtout durant le premier trimestre de grossesse, à moins que, de l'opinion du médecin traitant, les avantages prévus pour la patiente ne l'emportent sur les dangers possibles pour le foetus.

Précautions à observer

Suivre de très près les patients gravement déprimés à cause de la possibilité de suicide. On doit être prudent dans le traitement des cas de schizophrénie, d'agitation, d'hyperthyroïdisme, chez les patients présentant des tendances maniaco-dépressives, et chez ceux dont les activités exigent de la vigilance. L'Anafranil peut bloquer les effets de la guanéthidine et autres agents semblables. On recommande de faire à intervalles réguliers des numérations globulaires et des tests de la fonction hépatique chez les patients en traitement prolongé.


Mises en garde


Les avertissements suivants s'appliquent à l'Anafranil et aux autres antidépresseurs tricycliques. Les agents tricycliques peuvent abaisser le seuil de convulsion. Leur administration doit donc se faire avec prudence chez les patients atteints de troubles convulsifs. L'étude d'électrocardiogrammes suggère que l'Anafranil ne doit pas être utilisé en présence d'insuffisance cardiaque ou circulatoire prononcée, ni après un infarctus myocardique de date récente ou une cardiopathie ischémique. L'Anafranil possède aussi une action hypotensive qui peut être nuisible dans ces cas; la prudence s'impose donc chez les patients susceptibles d'avoir des accès d'hypotension. Les agents tricycliques peuvent produire une rétention urinaire; les utiliser avec circonspection chez les patients atteints de troubles urinaires, surtout en présence d'hypertrophie prostatique. Les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer un iléus paralytique, surtout chez les patients âgés ou hospitalisés. Il faut donc prendre des mesures appropriées si la constipation survient. Tenir l'Anafranil dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Réactions indésirables

Les réactions suivantes ont été signalées en cours de traitement à l'Anafranil ou à d'autres antidépresseurs tricycliques. *Effets sur le système nerveux central:* somnolence, fatigue excessive, insomnie, effets extrapyramidaux, céphalées, convulsions, neuropathie périphérique. *Effets sur le comportement:* agitation, excitation, réveil d'une psychose, confusion, hallucinations visuelles. *Effets sur le système nerveux autonome:* xérostomie, vision trouble, constipation, iléus paralytique, troubles de la miction, diaphorèse, nausées, vomissements. *Effets cardiovasculaires:* hypotension (orthostatique surtout), tachycardie, arythmie, asystolie, changements dans l'ECG, troubles de la conduction cardiaque. *Effets hématologiques et autres effets toxiques:* une agranulocytose a été signalée; éosinophilie, icterre par obstruction, réactions cutanées, photosensibilisation, changements dans la libido et gain pondéral.

Présentation

Chaque dragée lenticulaire, jaune pâle, estampillée du sceau  en brun, renferme 25 mg d'HCL de clomipramine, qualité Geigy.

Egalement, dragées triangulaires, jaune pâle, estampillées du sceau , dosées à 10 mg de chlorhydrate de clomipramine. Flacons de 50 et 500.

Monographie fournie sur demande aux médecins et pharmaciens.

(Voir à la page 611)

Geigy

Dorval, P.Q., H9S 1B1

G-5007-B

Locasalen[®]

(pivalate de fluméthasone / acide salicylique)

corticostéroïde topique /
squamololytique

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: eczéma constitutionnels chroniques et névrodermites; eczéma exogènes chroniques d'étiologies diverses comme par exemple les kératodermes traumatiques ou les eczéma professionnels; eczéma microbiens et mycosiques chroniques; eczéma hyperkératosiques; hyperkératoses (ichtyose, dyshidrose chronique); pustuloses palmo-plantaire; 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 corticoïdes 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 corticoïdes 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. Eviter 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 doté 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, Praxix 59: 589, 1970.

C I B A

DORVAL, QUÉBEC
H9B 1B1

C-6035

(Voir à la page 759)

TABLE DES ANNONCEURS

<p>Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée (Canesten)757 et 3e page de la couv.</p>	<p>Hoffmann-La Roche Limitée, Montréal (Valium) ..767</p>
<p>Burroughs Wellcome Ltd. (Sudafed)753</p>	<p>Merck, Sharp & Dohme Canada Ltée (Sinemet)614-5</p>
<p>Calmic Limited (Neosporin)616-7</p>	<p>Nadeau Limitée, Laboratoire (Lansöyl)4e page de la couv.</p>
<p>Calmic Limited (Cortisporin)764-5</p>	<p>Nordic Pharmaceutiques Limitée (Maxeran)754-5</p>
<p>Ciba, Produits Pharmaceutiques (Locasalen)759 et 773</p>	<p>Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée (Robaxisal)609</p>
<p>Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada (Avis concernant les examens)748</p>	<p>Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée (Donnazyme/Entozyme)761</p>
<p>Frosst, Chas. E. & Cie (Entrophen-10)762-3</p>	<p>Raymond Leblanc Enrg. (Maisons motorisées)756</p>
<p>Geigy, Produits Pharmaceutiques (Anturan)2e page de la couv. et 773</p>	<p>Upjohn, Compagnie du Canada622</p>
<p>Geigy, Produits Pharmaceutiques (Anafranil)611 et 773</p>	<p>Upjohn, Compagnie du Canada (Depo-Medrol)750-1</p>
<p>Geigy, Produits Pharmaceutiques (Tégréto)619-20</p>	<p>Upjohn, Compagnie du Canada (Dalacin C)770-1</p>

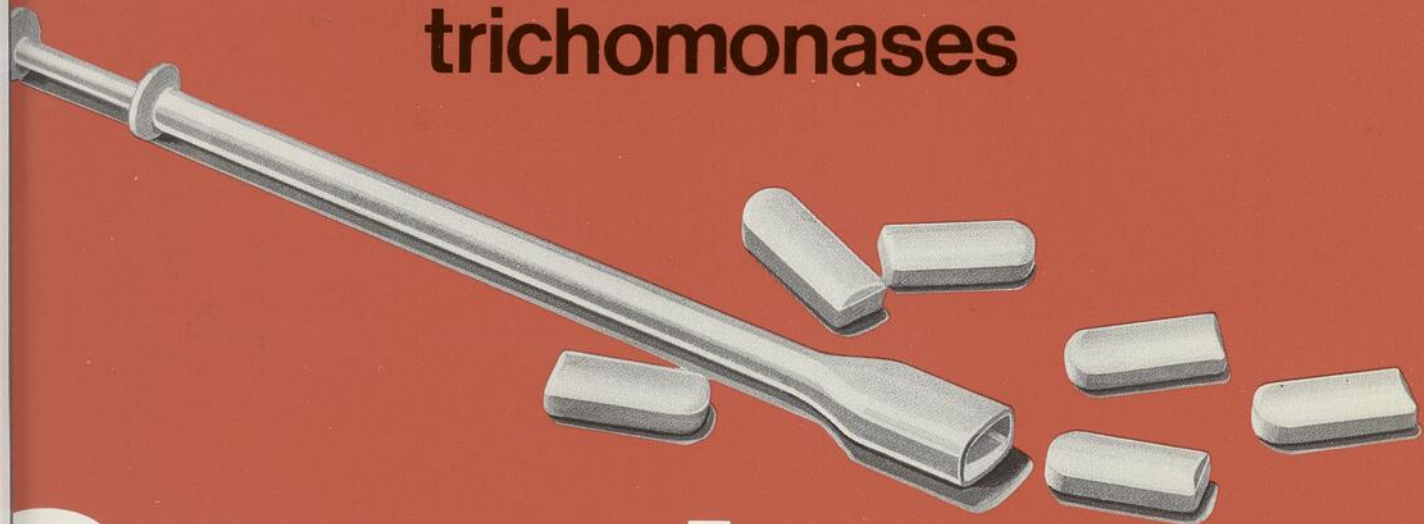


en gynécologie



MAINTENANT **6** jours de traitement

pour les candidoses vaginales et les trichomonases



Canesten®

comprimé vaginal

même large spectre d'activité dans les vaginites causées par le Candida, 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 récurrences

aucune résistance croisée à d'autres médicaments

aucune contre-indication connue

très bien toléré

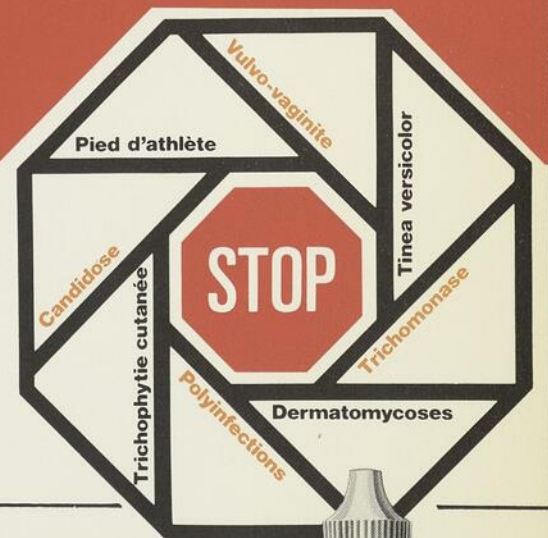
satisfait aux normes esthétiques: non salissant, non gras, inodore; le comprimé vaginal se délite rapidement et complètement

en dermatologie

Crème/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.



LANSOYL®

TRAITEMENT DE LA CONSTIPATION
HUILE DE PARAFFINE 78%



LANSOYL est une gelée d'huile de paraffine aromatisée aux framboises. L'huile de paraffine est un lubrifiant intestinal caractérisé par une action douce, constante et non-irritante pour la muqueuse intestinale.

INDICATIONS : LANSOYL est indiqué dans le traitement de la constipation qu'elle soit occasionnelle, fonctionnelle, atone ou spécifique. De plus, on peut l'utiliser pour diminuer l'effort d'évacuation après une opération, pendant et après une grossesse, ainsi que chez les patients souffrant d'hernie ou d'affections cardiovasculaires.

Remboursable par la Régie de l'Assurance-maladie du Québec

CONTRE-INDICATIONS : Douleurs abdominales, nausées et vomissements.

POSOLOGIE : Nourrisson: ½ cuillerée à thé 2 fois par jour.

Enfants de 1 à 5 ans: 1 à 2 cuillerées à thé par jour.

Enfants de 6 à 12 ans: 3 à 4 cuillerées à thé par jour.

Adultes: 1 à 4 cuillerées à soupe par jour.



 Laboratoire Ltee
nadeau
Laboratory Ltd
Montréal - Canada