36e CONGRÈS DE L'A.M.L.F.C.
QUÉBEC, LES 26, 27, 28 ET 29 OCTOBRE 1966
CHÂTEAU FRONTENAC

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

PÉRIODIQUES
MAI 18 1966
BIBLIOTHÈQUE DE MONTRÉAL

TOME 95 — NUMÉRO 5
MONTRÉAL — MAI 1966

1872-1966

TRAVAUX DE RECHERCHE CLINIQUE

ÉDITORIAUX

LA RECHERCHE CLINIQUE ... 512
Paul David
LA RECHERCHE MÉDICALE FACE À L'ASSURANCE-SANTÉ 514
André Lanthier
RECHERCHE ET PÉDIATRIE ... 517
Luc Chicoine et Gloria Jéliu

TRAVAUX ORIGINAUX

Médecine

COMPARAISON DE LA PRESSION PORTALE LIBRE ET DE LA PRESSION SUS-HÉPATIQUE BLOQUÉE DANS NEUF CAS DE CIRRHOSE ... 519
André Viallet, Pierre Lavoie, André Légaré, Jacques Bernier, P. Montgrain et Jean-Gil Joly
NÉCESSITÉ DE LA TECHNIQUE À DOUBLE INSU DANS L'ÉVALUATION CLINIQUE DES MÉDICAMENTS ... 524
Albert Nantel et Léon Tétreault
EFFET DE LA THÉOPHYLLINE SUR LE TISSU ADIPEUX HUMAIN (in vitro) ... 528
Maurice Verdy
MÉTHODE DE MESURE DE L'AKINÉSIE ... 531
Marie Joubert et André Barbeau
INFLUENCE DE LA CIRCULATION DANS LA MÉDULLAIRE DU REIN SUR LE GRADIENT DE CONCENTRATION OSMOLAIRE ... 536
Serge Carrière
L'ACTION FIBRINOLYTIQUE DU COMPLAMIN (R) ... 542
Pierre Harel et Jacques Gauthier

Psychiatrie

ÉVALUATION COMPARATIVE DES PROPRIÉTÉS ANTIDÉPRESSIVES DE L'OPIPRAMIL, DE L'IMIPRAMINE ET DU PLACEBO DANS LA DÉPRESSION NÉVROTIQUE ... 546
Léon Tétreault, Pierre Doucet, André Blanchet, et Jean-Marc Bordeleau
CHANGEMENTS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES AVEC UN NEUROLEPTIQUE: LA THIORIDAZINE ... 554
A. Saint-Jean et S. Desautels

Pédiatrie

MONOSOMIE 17-18 DANS UNE LEUCODYSTROPHIE DE KRABBE (MOSAÏQUE TISSULAIRE) ... 558
Jacques Gagnon, Guy Geoffroy et Guy Nolin
SYNCHRONISATION DES RADIOGRAPHIES CARDIO-PULMONAIRES AVEC LES DIFFÉRENTES PHASES DES CYCLES CARDIAQUE ET RESPIRATOIRE ... 567
André Davignon, Micheline Ste-Marie, Georges Mairet et Martine F. Ethier
LE SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE DU NOUVEAU-NÉ ... 573
Bernard H. Doray et Robert A. Ayotte

Chirurgie

EMBOLIE GAZEUSE: ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ... 582
Claude Chartrand et Paul Stanley
ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DE LA NEURO-HYPOPHYSE HUMAINE ... 586
Jules Hardy
UNE ÉTUDE EXPÉRIMENTALE SUR L'INFLUENCE DE LA MOBILITÉ SUR LES FACULTÉS RÉPARATRICES ET NUTRITIVES DU CARTILAGE ARTICULAIRE CHEZ LE LAPIN 593
A. Canakis, Carroll A. Laurin
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA DYSPHAGIE, POST-OPÉRATOIRE OBSERVÉE CHEZ LES CAS D'ATRÉSIE DE L'ŒSOPHAGE ... 598
J. G. Desjardins et M. Daniel Tassé
CAPTATION ENDOCAVITAIRE DES POTENTIELS AURICULAIRES À L'AIDE D'UN CATHÉTER BIPOLAIRE ... 601
Pierre Grondin, Gilles Lepage, Aydin Karamehmetoglu, Yves Castonguay et Claude Meere

Revue de recherches

FONCTIONS ENDOCRINES DU PLACENTA ... 605
Marjolaine Laurin-Joly et Edouard Bolté
INVESTIGATION CLINIQUE DE L'APPAREIL VESTIBULAIRE PAR ÉLECTRONYSTAGMOGRAPHIE ... 612
Robert A. Bertrand et Pierre Arbour
ÉVALUATION CLINIQUE DES DÉSÉQUILIBRES ACIDO-BASIQUES I. LES MÉTHODES D'ÉVALUATION ET LEUR CRITIQUE ... 621
Michèle Gagnan-Brunette et Guy Lemieux
ÉVALUATION CLINIQUE DES DÉSÉQUILIBRES ACIDO-BASIQUES II. QUELQUES APPLICATIONS PRATIQUES ... 631
Michèle Gagnon-Brunette et Guy Lemieux

NOUVELLES ... 638
COMMUNIQUÉS ... 656
LIVRES REÇUS ... 664
L'UNION MÉDICALE DU CANADA EN 1897 ... 671
NOUVELLES PHARMACEUTIQUES ... 673

Fondée à Québec en 1902

BULLETIN DE L'ASSOCIATION DES MÉDECINS DE LANGUE FRANÇAISE DU CANADA

BIBLIOTHÈQUE LIBRARY
Périodiques
VILLE DE MONTRÉAL

Recherche et réalisation entièrement Canadiennes

PROVIODINE

BACTÉRICIDE • FONGICIDE • TRICHOMONACIDE • SPORICIDE • VIRULICIDE

* Marque ROUGIER de POVIDONE-IODE stabilisé (N.F. XII)

Brevet Canadien No 684 559

SOLUTION — DÉTERGENT — GEL — POLYMADE

ROUGIER

Une fondation ROUGIER: l'Institut de Recherches Appliquées en Thérapeutique (IRAT)

Attaquez
l'hypertension avec la
NOUVELLE
association

SERPASIL®-ESIDRIX® 50

à la dose quotidienne d'un comprimé
constitue le traitement rationnel de principe
chez la majorité des hypertendus

Indications: Thérapeutique fondamentale de l'hypertension essentielle aux stades bénin et modéré; au stade sévère, s'emploie comme adjuvant d'autres agents, tel Ismelin.

Posologie: Pour commencer le traitement, administrer un comprimé de Serpasil-Esidrix 50 par jour. La plupart des hypertendus répondent de façon satisfaisante à cette dose. Au bout de deux semaines, la posologie peut être augmentée ou diminuée; dans les cas nécessitant plus de deux ou trois comprimés par jour, il faut envisager l'adjonction d'autres agents au traitement.

Effets secondaires et précautions à prendre: Les doses réduites de chacun des composants de l'association minimisent leurs effets secondaires respectifs; il faut néanmoins administrer avec prudence en présence des facteurs suivants: dépression, hypokaliémie, hyperglycémie, hyperuricémie, insuffisance rénale avancée, coma hépatique imminent, affection coronarienne ou accident cérébro-vasculaire récent. Tous autres détails seront fournis sur demande.

Présentation: Comprimés de Serpasil-Esidrix 50 (beiges, sécables) dosés à 0.2 mg. de réserpine et 50 mg. d'hydrochlorothiazide; flacons de 100 et 500.

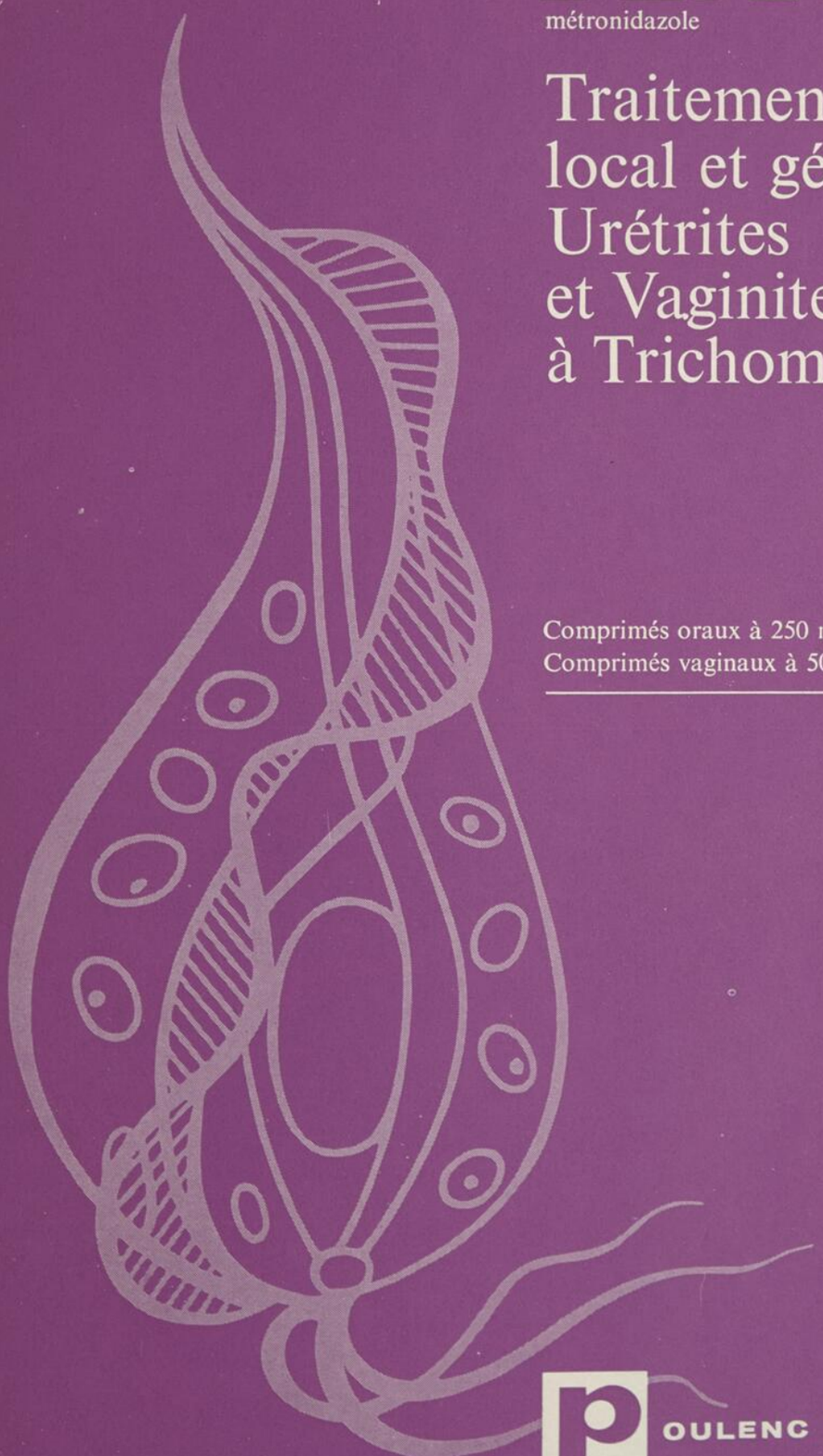
CIBA
DORVAL, QUÉBEC

5084

FLAGYL

métronidazole

Traitement local et général des Urétrites et Vaginites à Trichomonas



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

POULENC LIMITÉE
8580 Esplanade, Montréal

L'Union Médicale
du Canada

•

Bulletin de l'Association des Médecins
de Langue Française du Canada

DIRECTION SCIENTIFIQUE

MEMBRES D'HONNEUR

Georges Brouet,
Faculté de Médecine, Université de Paris;
J. François Cier, doyen,
Faculté de Médecine, Université de Lyon;
Francis Tayeau, doyen,
Faculté de Méd. et de Pharm. de Bordeaux;
Maurice Roch (Genève),
Pasteur Vallery-Radot (Paris),
R. Kourilsky (Paris),
Paul-Louis Chigot (Paris),
Paul Lamarque (Montpellier),
Guy Albot (Paris),

Le doyen de la Faculté de Médecine, Université de Montréal,
Lucien-L. Coutu;
Le doyen de la Faculté de Médecine, Université Laval, Québec,
Rosaire Gingras;
Le doyen de la Faculté de Médecine, Université d'Ottawa,
Jean-Charles Lussier;
Le doyen de la Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke,
Gérald Lasalle;
Le président du Collège des Médecins et Chirurgiens de la P.Q.
Jean-Baptiste Jobin;

Paul Letondal,
Rosario Fontaine,
Georges Dumont,
Adélard Groulx,
Richard Lessard.

BUREAU DE RÉDACTION
Rédacteur en chef : Roma AMYOT

Assistant-rédacteur en chef:
Edouard Desjardins

Secrétaire de la Rédaction :
André Barbeau

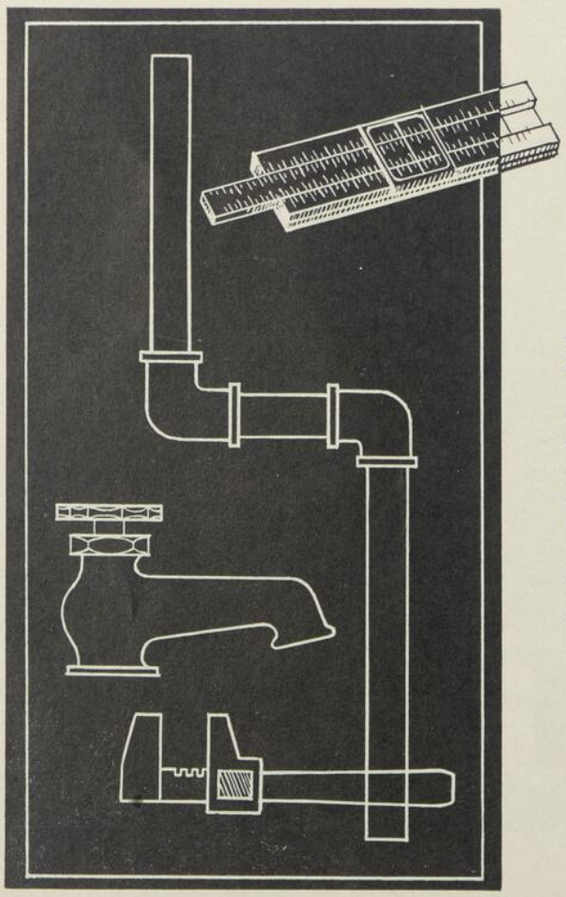
BUREAU DE COLLABORATION

MM. André Barbeau, Raymond Barcelo, Jacques Baillargeon, Jacques Bernier, Marcel Berthiaume, Jean-Marc Bordeleau, J.-R. Brunette, Jean Chagnon, Roland Charbonneau, Luc Chicoine, Jacques Gagnon, Cecil Gendreau, Ghislaine Gilbert, Fernand Grégoire, Pierre Grondin, Roland Guy, Jules Hardy, M. Kaludi, Michel Lacombe, Simon Lauzé, R. Lebeau, Gilles Leboeuf, André Leduc, François Léger, Charles Lépine, Gérard Migneault, Pierre Pesant, Roger Plante, André Proulx, Marcel Rheault, Rosario Robillard, Maurice St-Martin, Léon Tétreault, Florent Thibert, André Viallet

CORRESPONDANTS

MM. M. Pestel (Paris),
Donat-P. Cyr (Boston, Mass.),
A. Fontaine (Woonsocket).

MM. L. Mantha, L. Potvin (Ottawa),
Georges-L. Dumont (Campbellton, N.-B.),
Aug. Panneton, J.-A. Denoncourt (Trois-Rivières).



Conçu pour un soulagement à double action de la constipation chronique

"KONDRÉMUL"
MARQUE DÉPOSÉE

- il pénètre les matières fécales et les amollit
- il lubrifie pour un passage plus facile sans entraîner de suintement.

Une émulsion d'huile minérale et de mousse d'Irlande, stable et remarquablement exquise.

POSOLOGIE—ADULTES—Une cuillerée à soupe au coucher et au lever; à mesure que l'état s'améliore, diminuer à une cuillerée à soupe au coucher. ENFANTS — Une à deux cuillerées à thé au coucher suffisent habituellement.

"KONDRÉMUL" (étiquette bleue) — **"KONDRÉMUL"** à la Phénolphtaléine (étiquette rouge) — **"KONDRÉMUL"** au Cascara (étiquette verte)

Flacons de 8 et de 16 onces liquides.

PRODUITS PHARMACEUTIQUES DE QUALITÉ
Charles E. Frosst et Cie
MONTRÉAL CANADA
MAISON FONDÉE AU CANADA EN 1899

manifestations somatiques... DÉPRESSION?

Des manifestations somatiques inexplicables—affectant la voie gastrointestinale ou les systèmes cardiaque ou respiratoire—peuvent être des symptômes associés à la dépression.

L'ELAVIL—l'antidépresseur aux propriétés distinctives—peut aider à soulager la dépression sous-jacente de même que l'anxiété et la tension concomitantes et les manifestations somatiques, symptômes de la dépression.

L'ELAVIL n'est pas un inhibiteur de la mono-amine-oxydase (MAO), ni un dérivé de la phénothiazine. Il est bien toléré et son degré de toxicité est faible. C'est sans contredit un agent thérapeutique efficace contre la dépression—chaque fois qu'elle s'accompagne d'anxiété et de symptômes inexplicables, y compris *des manifestations somatiques.*

POSOLOGIE: La posologie habituelle, par voie buccale, consiste en 25 mg, 3 f.p.j., selon les besoins et la réponse du malade. Il est rarement nécessaire de dépasser 150 mg par jour chez les malades ambulants.
CONTRE-INDICATIONS: Glaucome et rétention urinaire; emploi non recommandé chez les femmes enceintes.
Renseignements détaillés au sujet des indications, de la posologie, des effets secondaires, des précautions et bibliographie sur demande.
PRÉSENTATION: Les comprimés ELAVIL, dosés soit à 10 mg, soit à 25 mg, de chlorhydrate d'amitriptyline sont offerts en flacons de 100 et de 500.

MERCK SHARP & DOHME OF CANADA LIMITED MONTREAL
la recherche d'aujourd'hui au service de la thérapeutique de demain

ELAVIL*
chlorhydrate d'amitriptyline
l'antidépresseur aux propriétés distinctives

*Marque déposée

L'Union Médicale
du Canada

•

Bulletin de l'Association des Médecins
de Langue Française du Canada

ADMINISTRATION

Président: Paul David
Vice-président: Roger R. Dufresne
Secrétaire-trésorier: P.-R. Archambault

COMITÉ EXÉCUTIF ET DE PUBLICITÉ

MM. Paul David, Roger R. Dufresne, Roma Amyot, P.-R. Archambault et Édouard Desjardins.

BUREAU DE DIRECTION

MM. Roma Amyot, P.-R. Archambault, Jean Beaudoin, Albert Bertrand, Émile Blain, E.-Roland Blais, Roméo Boucher, P. Bourgeois, Paul David, Édouard Desjardins, Origène Dufresne, Roger-R. Dufresne, Paul Dumas, Jacques Genest.

MM. Albert Jutras, Antonio Lecours, Jacques Léger, Jean-Louis Léger, Donatien Marion, J.-P. Paquette, Jean Saucier, L.-Charles Simard, Henri Smith, Pierre Smith, J.-A. Vidal.

ADMINISTRATION et SECRÉTARIAT :
PUBLICITÉ : Jacques-D. Clerk.

5064, avenue du Parc, Montréal 8
Téléphone: 273-3065

comprimés
dragées
sirop
suppositoires
ampoules
multidoses
crème

Phénergan

après plusieurs années d'emploi dans le monde entier
RESTE INSURPASSABLE
par son efficacité et sa tolérance, comme

1. Antihistaminique 2. Anti-émétique
3. Hypnotique 4. Potentialisateur

Renseignements complets sur demande
PHÉNERGAN, nom déposé de la prométhazine

Poulenc LIMITÉE

CONDITIONS DE PUBLICATION

"L'Union Médicale du Canada" paraît tous les mois. Cette revue est l'organe officiel de l'Association des Médecins de Langue Française du Canada.

Elle publie les travaux des Congrès, tous les communiqués de l'Association et des articles médicaux inédits.

L'abonnement est de quinze dollars par année (dix-huit dollars pour l'étranger).

Les manuscrits doivent être dactylographiés avec double interligne. Ils doivent être complétés par un résumé de l'article, rédigé en français et en anglais.

Il est recommandé que chaque auteur fournisse son titre académique le plus important qu'il indiquera en sous-titre ou en renvoi de page et qu'il ajoute le nom complet du département ou de la section universitaire ou hospitalière à laquelle il appartient.

"L'Union Médicale du Canada" assume les frais de **cinq illustrations** pour chaque travail. Les illustrations supplémentaires sont payées par l'auteur. Nous n'acceptons pas de négatifs de clichés. Chaque illustration doit porter au verso le nom de l'auteur et les photographies devront être claires, de préférence noires et sur papier glacé. Les dessins doivent être effectués à l'encre de Chine sur papier blanc.

Pour obtenir des **extraits**, l'auteur doit en faire la demande directement à l'éditeur. Tous changements du texte de la galée entraînent des frais supplémentaires pour l'auteur.

L'index bibliographique de chaque travail doit être restreint aux indications les plus importantes. Le Journal se réserve toujours le droit de le limiter. Chaque indication bibliographique doit être fournie comme suit : nom de l'auteur, titre de l'article, nom du périodique, volume, page, mois (jour du mois si le périodique est hebdomadaire), année.

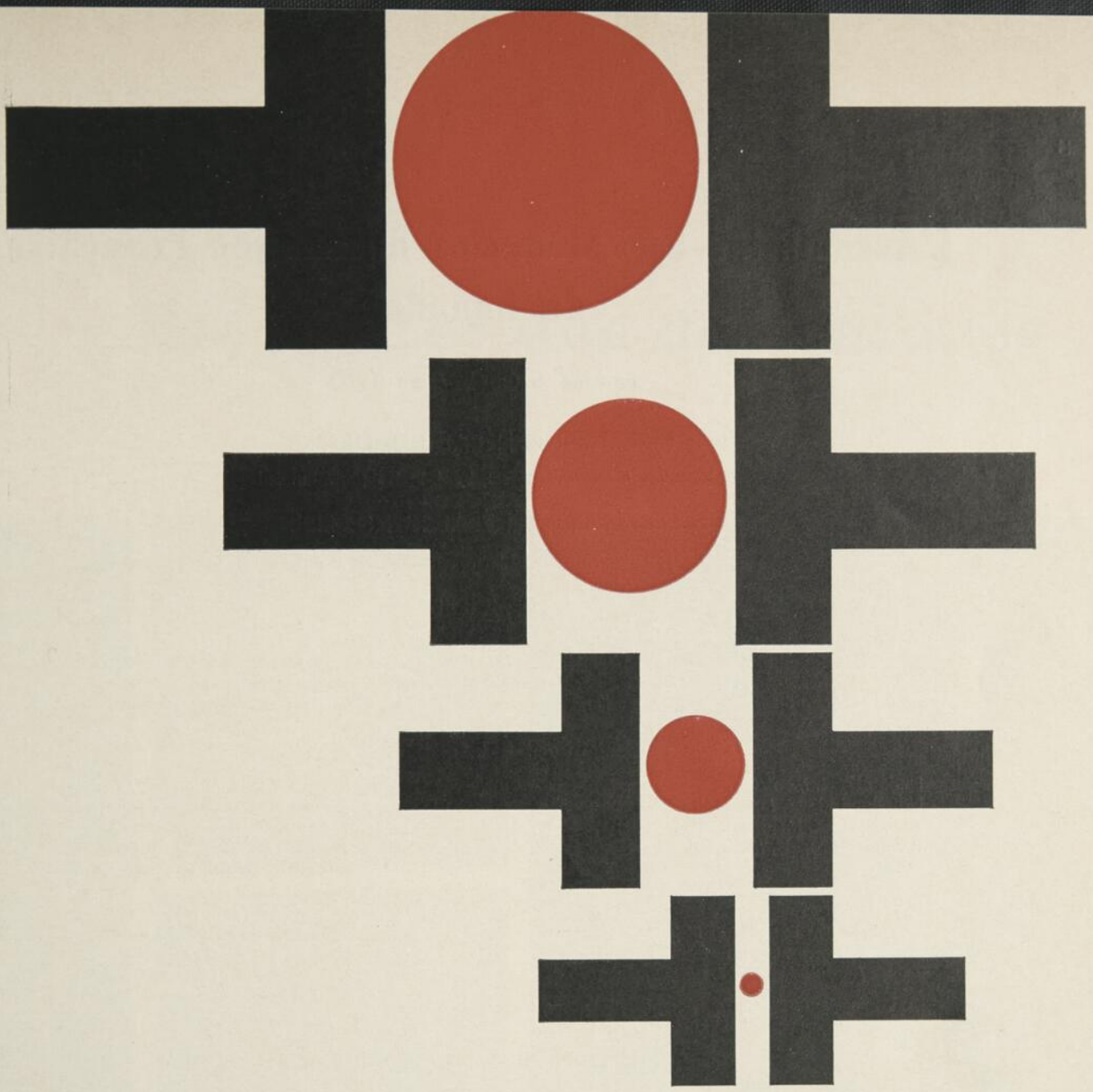
Publicité : Le texte des annonces doit aller sous presse quinze jours avant la date de publication.

Le barême des annonces est fourni sur demande à Jacques-D. Clerk, publiciste, 5064, avenue du Parc. 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. — Téléphone : 273 - 3065.

Le Ministère des Postes, à Ottawa, a autorisé l'affranchissement en numéraire et l'envoi comme objet de 2ième classe de la présente publication.



Tandéaril®

Traitement sans stéroïdes de l'inflammation excessive

En traitement chirurgical ou médical, le Tandéaril réduit les réactions inflammatoires excessives associées à une grande variété d'états. L'atténuation de l'inflammation et de la douleur permet un rétablissement rapide des fonctions et des mouvements.

Le Tandéaril est indiqué dans l'inflammation post-chirurgicale ou traumatique, dans les affections rhumatismales et vasculaires telles que la thrombose hémorroïdaire et la thrombophlébite superficielle.

Posologie
Traitement médical
Dose d'attaque : 400-600 mg (4-6 dragées) par jour, en doses fractionnées, durant 2-3 jours.
Dose d'entretien : le minimum requis pour maintenir l'amélioration, soit, habituellement 100-300 mg (1-3 dragées), mais pas plus de 400 mg (4 dragées) par jour, en doses fractionnées.
Traitement chirurgical
400-600 mg (4-6 dragées) en doses fractionnées, durant les 24 heures qui *précèdent* l'opération ; 300-400 mg (3-4 dragées) par jour, en doses fractionnées, durant les 3-4 jours qui *suivent* l'opération à partir du moment où la médication orale est permise.

Geigy

Effets secondaires
Les réactions graves sont rares.
Il peut parfois se produire des troubles gastriques (réduits au minimum par la prise du Tandéaril avec du lait, ou aux repas), une rétention modérée de sodium et d'eau, ou de légères éruptions cutanées.

Précautions
Oedème clinique. Faire les numérations globulaires classiques avant, et régulièrement durant le traitement. Avertir le malade de consulter immédiatement son médecin dès l'apparition de fièvre, mal de gorge, lésions buccales, méléna ou adénopathie.

Contre-indications
Antécédents d'allergie médicamenteuse, d'ulcère peptique, de diverticulite ou de dyscrasie sanguine. Atteinte cardio-vasculaire, hépatique ou rénale grave, ou hypertension.

Présentation
Tandéaril, monohydrate de 1-phényl-2-(p-hydroxy-phényl)-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidine, est disponible sous forme de dragées à 100 mg, d'un brun clair.

Bibliographie complète sur le Tandéaril — 661 travaux jusqu'à ce jour.

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

Geigy

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

G-1929F

L'Association des Médecins de Langue Française du Canada

Fondée à Québec en 1902

DIRECTEUR GÉNÉRAL HONORAIRE

Donatien MARION, 326 est, boul. St-Joseph, Montréal

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL HONORAIRE

Hermile TRUDEL, 1990, rue Rachel, Montréal

OFFICIERS

Emile BLAIN, directeur général, 400 est, rue Sherbrooke, Montréal.
E.-Rolland BLAIS, secrétaire-trésorier général, 1779, avenue de l'Eglise, Montréal.
André LEDUC, adjoint au directeur général, 5635, avenue Canterbury, Montréal.
Raymond CARON, adjoint au secrétaire-trésorier général, 5570, avenue Stirling, Montréal.

COMITÉ EXÉCUTIF

Emile BLAIN, Montréal.
E.-Rolland BLAIS, Montréal.
André LEDUC, Montréal.
Raymond CARON, Montréal.
Roma AMYOT, Montréal.
Wilfrid-M. CARON, Québec.
Roger R. Dufresne, Montréal.
Jean LAFRAMBOISE, Ottawa.
Richard LESSARD, Québec.

Relations Extérieures :
Pierre SMITH.
Antonio LECOURS.

Directeur de l'Exposition du Congrès :
B.-G. BÉGIN.
Adjoint : **Marc GEOFFROY.**

ANCIENS PRÉSIDENTS DE CONGRÈS

Richard GAUDET,
A.-L. RICHARD,
J.-A. VIDAL,
J.-A. DENONCOURT,
J.-B. JOBIN,
René-L. DuBERGER,
Roma AMYOT,
Lucien LaRUE,
Georges-L. DUMONT,
Pierre SMITH,
Alphonse-E. LeBLANC,
Pierre JOBIN,
Edouard DESJARDINS,
Richard LESSARD,
Roger R. DUFRESNE,
Antonio LECOURS.

COMITÉ DU 36e CONGRÈS

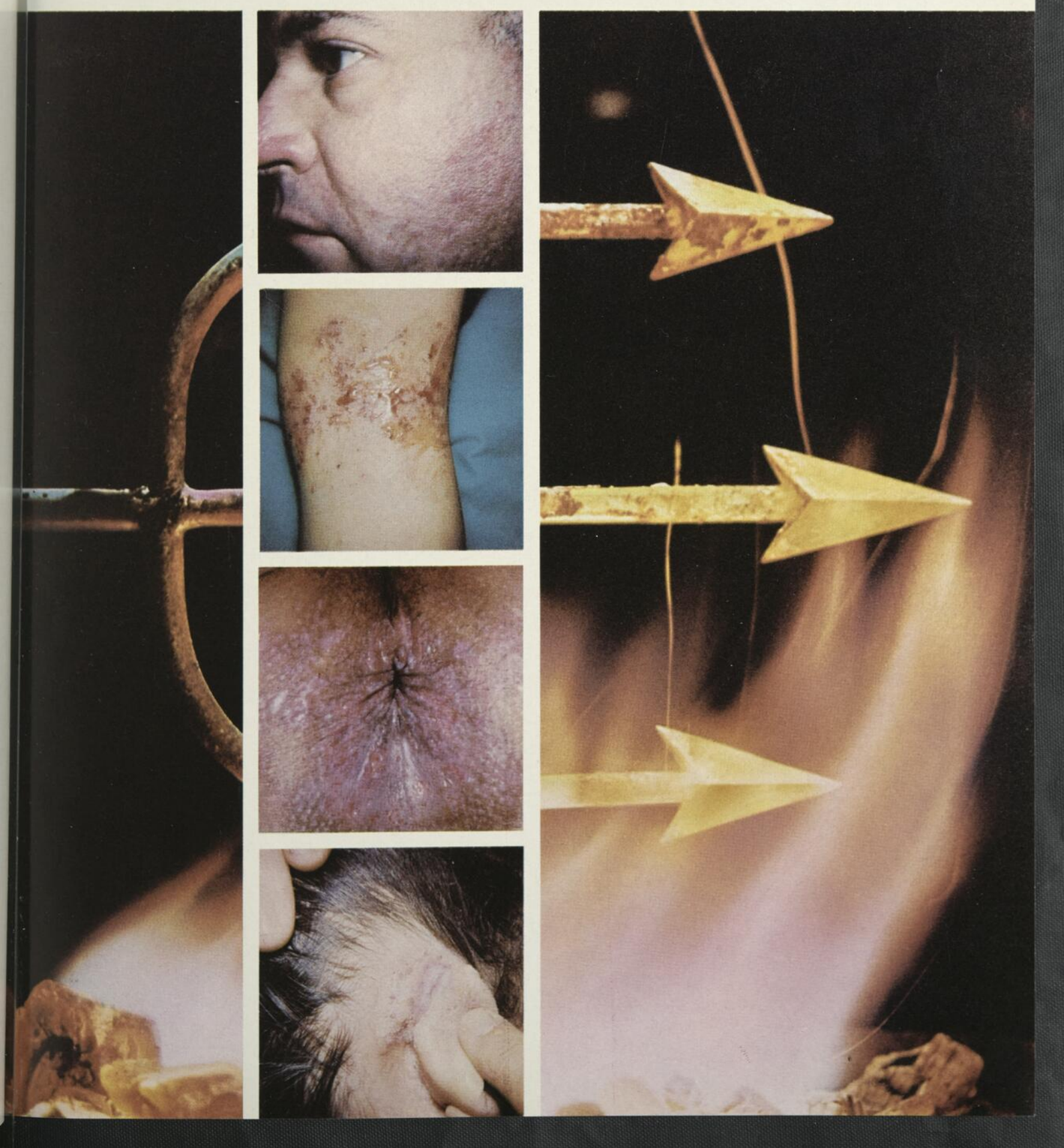
Président : **Wilfrid-M. CARON.**
Secrétaire : **Jacques BRUNET.**
Adjoint au président : **Jacques TURCOT.**
Adjoint au secrétaire : **André MOISAN.**

MEMBRES DU CONSEIL

AUDET-LAPOINTE, Pierre, 5773, avenue Déom, Montréal, P.Q.
AUGER, Gustave-L., 1061, des Erables, Québec 6, P.Q.
BEAUDOIN, Robert-A., 375, ave Coolidge, Manchester, N.H.
BEGIN, B.-G., 12075, rue Pasteur, Montréal, P.Q.
BEUGLET, Ernest, 605, Medical Arts Building, Windsor, Ont.
BUJOLD, Edese, Dalhousie, N.-B.
BUNDOCK, J. B., Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa, Ont.
CAMPBELL, Maurice, 384, Notre-Dame, Cap-de-la-Madeleine, P.Q.
CASGRAIN, Gérard, 3447, rue St-Hubert, Montréal, P.Q.
CHRETIEN, Maurice, 537, Station Shawinigan, P.Q.
COTTON, Odilon, Gaspé, P.Q.
COUTU, Lucien-L., Faculté de Médecine, Université de Montréal, P.Q.
COUTURE, Jean, 1000, chemin Ste-Foy, Québec 6, P.Q.
DAIGNEAULT, Léo, 171, chemin Montréal, Cornwall, Ont.
DAVID, Paul, 3, avenue McCulloch, Outremont, P.Q.
DECARIE, Roland, 524 est, rue Sherbrooke, Montréal, P.Q.
DORION, J.-Ed., 609 est, boul. Charest, Québec, P.Q.
DUFRESNE, Origène, 4120 est, rue Ontario, Montréal, P.Q.
DUMOUCHEL, Jean-Paul, 152, boulevard Leclerc, Granby, P.Q.
ETHIER, Fernand, 114, 1ère Rue, Iberville, P.Q.
FONTAINE, Auray, 52, avenue Hamlet, Woonsocket, R.I.
GAUDET, Paul-E., Tracadie, N.-B.
GAUTHIER, J.-Dominique, Shippegan, N.-B.
GEOFFROY, Marc, 1603, boul. Laird, Ville Mont-Royal, P.Q.
GENEST, Jacques, 3840, rue St-Urbain, Montréal, P.Q.
ISABELLE, Gaston, 31, rue Montcalm, Hull, P.Q.
JOUBERT, Jacques, 116 Church, Buckingham, P.Q.
LABOSSIÈRE, Sylvio, Saint-Timothée, P.Q.
LACHANCE, Robert, 50, avenue de l'Eglise, Verdun, P.Q.
LAFRAMBOISE, Jean, 247 River Road, Eastview, Ont.
LAROCHELLE, Ls-Napoléon, 80, rue St-Louis, Québec, P.Q.
LAROUCHE, Gérard-L., 430, rue Denonville, Sherbrooke, P.Q.
LEGER, Jacques, 3766, chemin Reine-Marie, Montréal, P.Q.
LESSARD, Jean-Marc, 240, rue St-Jean, Québec, P.Q.
LUSSIER, J. Jacques, Faculté de Médecine, Ottawa, Ont.
MAJOR, Willie, Hôpital St-Jean-de-Dieu, Gamelin, Montréal 5, P.Q.
MIREAULT, Jean-Paul, 339, Papineau, Joliette, P.Q.
MOREAU, J.-P., 104 LeMarchand Mansion, Edmonton, Alta.
MORISSET, Pierre, Saint-Georges-de-Beauce, P.Q.
PAIEMENT, Raymond, 252, chemin Montréal, Eastview, Ont.
PANNETON, André, 421, boul. Laviolette, Trois-Rivières, P.Q.
PICHETTE, Lionel, 177, rue Principale, Hull, P.Q.
POTVIN, Laurent, 623, Noranda, Eastview, Ont.
POWERS, Arthur, 135, Gloucester, Ottawa, Ont.
RIOUX, Armand, 1175, des Erables, Québec, P.Q.
ROBERGE, Raoul, 1000, chemin Ste-Foy, Québec, P.Q.
RODRIGUE, Gaston, 66, boul. Gall, Drummondville, P.Q.
SAINT-PIERRE, Hubert, 763, boul. Mercure, Drummondville, P.Q.
THIBAULT, Eugène, 4070, boul. Lasalle, Verdun, P.Q.
TURCOT, Jacques, 35, rue Sainte-Ursule, Québec, P.Q.
WHISSELL, Georges-L., Westlock, Alberta.

Siège social : 5064, avenue du Parc, Montréal 8, Qué. — Tél. : 273-2321 - 273-3881

De l'enfer des dermatoses



délivrance grâce au KENACOMB

Acétonide de triamcinolone (Kenalog),
néomycine-gramicidine (Spectrocin) et nystatine (Mycostatin) Squibb.

Kenacomb ajoute à l'efficacité établie du Kenalog contre l'inflammation une protection contre l'infection bactérienne et moniliale.

Quinze études portant sur un total de 1,100 observations s'accordent sur la préférence pour le Kenalog dans le traitement des dermatoses communes. La préparation de Spectrocin et de Mycostatin est très efficace et donne au malade une excellente protection.

Vingt-et-un rapports et 903 observations montrent que le Kenacomb a amélioré les dermatoses infectées ou en voie de l'être dans 90% des cas.

Diagnostic	Nombre de malades	Amélioration	État stationnaire	Aggravation	Incomplets
Moniliase cutanée	181	178	2	1	–
Panaris et onychomycose	63	52	11	–	–
Blastomycose interdigitale	12	11	–	–	1
Pyodermite	19	19	–	–	–
Intertrigo	99	94	4	–	1
Impétigo	5	5	–	–	–
Dermatite atopique	36	28	8	–	–
Eczémas	119	110	9	–	–
Lichen simplex chronique	5	4	1	–	–
Dermatite séborrhéique	55	51	3	–	1
Dermatite de contact	54	48	5	1	–
Névrodermite	15	14	1	–	–
Eczéma nummulaire	13	10	3	–	–
Prurit anogénital	38	36	2	–	–
Autres	189	157	29	–	3
Totaux	903	817(90%)	78	2	6

Kenalog, Kenacomb, Mycostatin, Spectrocin marques déposées Squibb

Indications: Moniliase cutanée; infections bactériennes superficielles; les affections suivantes, menacées ou accompagnées d'infection secondaire bactérienne ou à monilia: dermatite atopique, eczématoïde, nummulaire, suintante et séborrhéique; dermatite de stase; dermatite de contact; dermatite vénéneuse et névrodermatite; prurit anal et vulvaire; eczéma infantile et lichen simplex chronique.

Réactions secondaires: Toutes les formules topiques de triamcinolone se tolèrent très facilement et l'intolérance est rare. Les onguents oléagineux irritent parfois les régions intertrigineuses et humides. Recouverts d'un pansement, les stéroïdes risquent à la longue de faire naître des stries dans ces régions. Les préparations stéroïdes topiques peuvent produire des réactions systémiques secondaires si leurs applications sont prolongées ou lorsqu'elles intéressent une grande surface. On n'a observé aucune toxicité généralisée, même après l'emploi massif de ces préparations. L'hypersensibilité à leurs antibiotiques est extrêmement rare.

Précautions: L'usage prolongé des corticoïdes associés à des antibiotiques peut provoquer le développement de nombreux microbes réfractaires, y compris celui des mycètes. Il est donc essentiel de surveiller régulièrement le malade. Interrompre le traitement et le remplacer par une médication appropriée si des bactéries ou des mycètes réfractaires causent une surinfection. On n'a pas établi avec certitude l'innocuité des stéroïdes topiques pour la femme enceinte chez qui on évitera de les utiliser pour des surfaces étendues, en doses massives ou pendant une longue période.

Contre-indications: Lésions cutanées tuberculeuses et la plupart des lésions cutanées virales, spécialement l'herpès simple, la vaccine et la varicelle, ainsi que des lésions fongiques de la peau, excepté la moniliase.

Hyperesthésie à l'un quelconque des ingrédients du Kenacomb.

Posologie: Appliquer sur les parties affectées deux à trois fois par jour.

Formule: Un gramme d'ONGUENT ou de POMMADE Kenacomb fournit 1,0 mg (0.1%) d'acétonide de triamcinolone; 2,5 mg de néomycine de base (sous forme de sulfate de néomycine U.S.P.)—0,25 mg de gramicidine N.F. (Spectrocin) avec 100,000 unités de nystatine U.S.P. (Mycostatin). Tubes de 5 et 15 grammes.

SQUIBB

la première
pénicilline orale
qui élimine
le potentiel
d'échecs
des pénicillines G
ou V et de
l'érythromycine—
dans les
infections
respiratoires:

le nouveau

DynaPen

détruit
radicalement
les streptocoques
pneumocoques
staphylocoques
y compris
les staphylocoques
résistants

les staphylocoques résistants peuvent neutraliser l'efficacité thérapeutique des pénicillines G ou V et de l'érythromycine

Staphylocoques résistants et pénicilline G ou V. Plus souvent que l'on ne l'imagine, les infections de la gorge attribuées au streptocoque recèlent des staphylocoques résistants.[1-3] Les cliniciens rapportent que "... la présence de tels organismes inhibiteurs peut devenir un obstacle à l'efficacité des traitements de pénicilline dans les cas de pharyngite streptococcique."[1]

Staphylocoques résistants et érythromycine. L'érythromycine active le développement des staphylocoques résistants.[4] Il a été reconnu que "... l'incidence des organismes résistants à l'érythromycine est proportionnelle à la dose employée."[4]

DynaPen
(MONOHYDRATE DE DICLOXACILLINE SODIQUE)

détruit aussi bien les staphylocoques résistants que les streptocoques, les pneumocoques et les staphylocoques sensibles... ceci en fait un traitement efficace de l'amygdalite, la pharyngite, l'otite moyenne, la sinusite, la bronchite, et la pneumonie.

Désormais, le problème du staphylocoque n'est plus un obstacle. Tout comme les pénicillines G et V, le nouveau Dynapen de Bristol élimine radicalement les streptocoques, pneumocoques et les staphylocoques sensibles. Au contraire de la pénicilline G ou V, le Dynapen détruit aussi les staphylocoques résistants à la pénicilline. Et, au contraire de l'érythromycine, le Dynapen ne favorise pas le développement de souches résistantes.

Niveaux sanguins deux fois plus élevés—avec un demi-dosage.[5] Une dose de 125 mg. de Dynapen fournit des niveaux sanguins plus de deux fois plus élevés que ceux que l'on obtient avec une dose de 250 mg. (400,000 U.I.) de pénicilline G.[5]

100% des souches staphylococciques sont sensibles au Dynapen.[5] Sur un total de 98 souches staphylococciques analysées, toutes se sont montrées sensibles au Dynapen à des concentrations de 1.6 mcg./ml. Par contraste, 30% seulement ont été sensibles à la pénicilline G, même à des concentrations de 12.5 mcg./ml.[5]

Le Dynapen est toujours bactéricide, tandis que l'érythromycine ne l'est pas. Le "...traitement d'infections staphylococciques graves nécessite un effet bactéricide."[4] Cependant, l'érythromycine, "...pour la plupart des souches staphylococciques, et pour les streptocoques non-hémolytiques, ne fournit qu'un effet bactériostatique."[4]

Les effets secondaires sont rares. Comme dans le cas de toute pénicilline, le Dynapen peut causer des réactions allergiques chez les patients sensibilisés. Aucun effet secondaire important n'a été rapporté au cours des traitements de Dynapen.

Plus économique que pratiquement tout autre antibiotique. Le nouveau Dynapen coûte moins cher que la pénicilline V, l'érythromycine et la plupart des autres antibiotiques.

Résultats cliniques obtenus avec le Dynapen —succès: 95%[5-7]

Diagnostic	Nombre de Patients	Guéris ou Améliorés	Echecs	Evaluation Impossible
Infections des Voies Respiratoires Supérieures	78	75 (96.1%)	1	2
Infections des Voies Respiratoires Inférieures	41	35 (85.3%)	3	3
Infections Cutanées	50	47 (94%)	3	–
Infections des Tissus Mous	53	52 (98.1%)	–	1
Infections des Voies Génito-urinaires	35	32 (91.4%)	3	–
Infections Diverses	18	13 (72.2%)	2	3
Total des Patients	275	254 (92.4%)	12 (4.3%)	9 (3.3%)
Total des Cas Evalués	266	254 (95.5%)	12 (4.5%)	

Bibliographies: 1. S. H. Bernstein; M. Stillerman, et J. Allerhand: J. Lab. & Clin. Med. 63:14 (janv.) 1964. 2. T. M. Michael; J. G. Michael, et B. F. Massell: Am. J. M. Sc. 248:152 (août) 1964. 3. R. B. Kundsin et J. M. Miller: New England J. Med. 271:1395 (31 déc.) 1964. 4. J. E. Geraci (Discussion — M. Finland, Président de l'Assemblée): Antibiot. Ann. 1958: 1051, 1053, 1959. 5. Rapports classifiés dans les dossiers des Laboratoires Bristol. 6. J. V. Bennett; C. F. Gravenkemper; J. L. Brodie, et W. M. M. Kirby: Antimicrob. Agents Chemother. 1964: 257, 1965. 7. G. Mossner; H. Maurer, et C. Meisel: Arzneimittel-Forsch. 15:344 (avril) 1965.

SOMMAIRE THERAPEUTIQUE — BRISTOL: (Voir dépliant officiel pour informations détaillées.) *Posologie Ordinaire*: Adultes – 125 mg. q. 6 h. pour les infections bénignes et modérées. 250 mg. q. 6 h. pour les infections plus graves. Enfants: Infections bénignes et modérées – 12.5 mg./Kg./jour (½ à 1 cuillerée à thé *q.i.d.*). Des doses plus fortes (25 mg./Kg./jour, ou plus) peuvent être nécessaires dans les infections graves. Les enfants pesant plus de 20 Kg. (44 lb.) peuvent recevoir la posologie indiquée pour les adultes. Dans les cas d'infections streptococciques beta-hémolytiques, le traitement devrait se prolonger pendant au moins 10 jours, afin de prévenir un accès de fièvre rhumatismale ou de glomérulo-néphrite aiguë. *Effets Secondaires*: Des manifestations allergiques (démangeaisons, éternuements, respiration pénible et éosinophilie) ont été rapportées. Comme dans le cas de toute autre pénicilline, une réaction anaphylactique peut apparaître au cours des traitements. Certains patients éprouveront des troubles gastro-intestinaux (nausées, malaises épigastriques, flatulence et selles liquides). *Précautions*: Des réactions allergiques sont occasionnellement rencontrées, particulièrement chez les sujets ayant des antécédents de sensibilisation ou de réactions allergiques à la pénicilline ou à d'autres antigènes. Une superinfection causée par des organismes non sensibles peut aussi survenir au cours des traitements. *Présentation*: Dynapen, Capsules de 125 mg. (Chaque capsule contient monohydrate de dicloxacilline sodique équivalant à 125 mg. de dicloxacilline.) Dynapen pour Suspension Orale, 62.5 mg. par 5 ml. (Chaque cuillerée à thé contient monohydrate de dicloxacilline sodique équivalant à 62.5 mg. de dicloxacilline.) Bouteilles de 80 ml.

BRISTOL BRISTOL LABORATORIES OF CANADA LIMITED

lorsque la tension nerveuse transforme une discussion en querel

BUTISOL* SODIUM

BUTABARBITAL SODIUM

McNEIL

permet la maîtrise prévisible des symptômes d'un patient tendu, nerveux

Souvent l'anviété transforme les petits problèmes domestiques en querelles explosives. BUTISOL SODIUM butabarbital sodium exerce, de jour, et sans heurts, une action sédative qui aide les patients à franchir les obstacles qu'ils confrontent tout en évitant la paresse intellectuelle et autres risques d'accumulation particuliers au phénobarbital.[1] En tant que barbiturate, il exerce une action plus sûre et plus facilement prévisible que celle qu'on attribue aux tranquillisants." [2,3]

Précautions et effets secondaires: Contre-indiqué chez les patients qui réagissent aux barbiturates. L'employer avec précaution dans les cas de troubles hépatiques de modérés à graves. Aux doses prescrites, ce sédatif diurne n'a provoqué qu'en de rares occasions de la somnolence, des éruptions cutanées, une intoxication comme "après boire", et les perturbations dans l'organisme.

Posologie: En tant que sédatif diurne, 15 mg (¼ gr), 30 mg (½ gr) trois ou quatre fois par jour.

Présentation: Comprimés, 15 mg (¼ gr), 30 mg (½ gr), 50 mg (¾ gr), 100 mg (1½ gr); Elixir, 30mg/5 cc (alcool à 7%).

1. Batterman, R. C. et collègues: Postgrad. Med. **26**:502, 1959. 2. Batten, C.T.: Calif. Med. **90**:202, 1959. 3. Weatherall, M.: Brit. Med. J. **1**:1219, 1962.

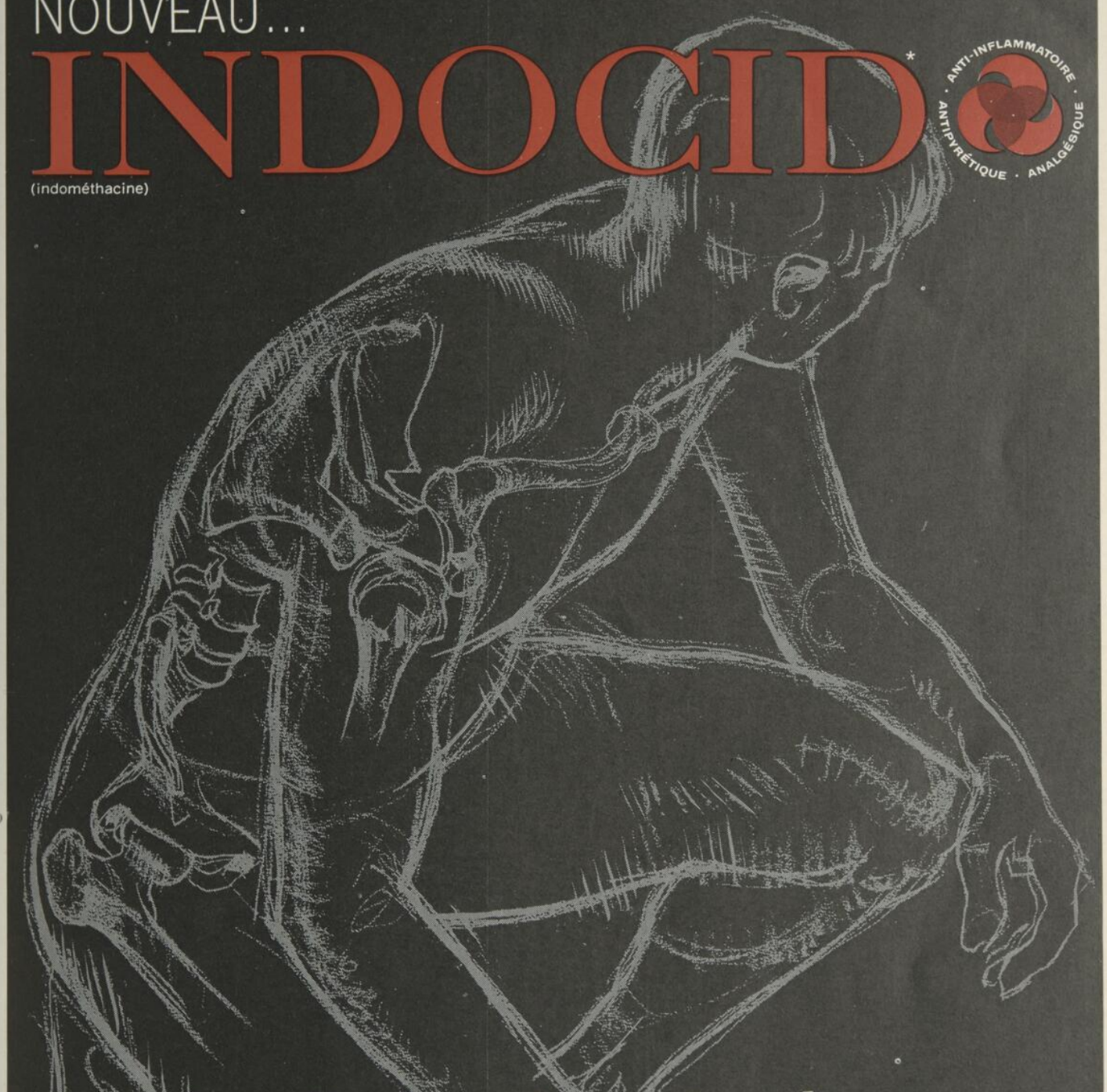
McNEIL LABORATORIES (CANADA) LIMITED
11 GREEN BELT DR., DON MILLS, ONT.

NOUVEAU...

INDOCID*

(indométhacine)

ANTI-INFLAMMATOIRE · ANTIPYRÉTIQUE · ANALGÉSIQUE



Dans les affections rhumatismales et arthritiques aiguës et chroniques un agent anti-inflammatoire non corticoïde d'une nouvelle catégorie

Étend la marge de sécurité du traitement à long cours des affections arthritiques

* Marque déposée

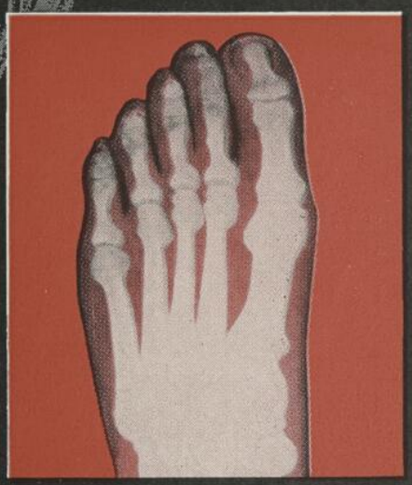
Objet d'études de centaines de malades depuis près de quatre

L'INDOCID étend la marge de sécurité du traitement à long cours de la polyarthrite rhumatoïde
—supprime l'inflammation
—soulage la douleur
—aide à augmenter la motilité
Amélioration signalée chez 50 à 80% des malades. "...le premier agent non corticostéroïde qui produit une réduction prévisible et mesurable du gonflement articulaire dans la plupart des cas de polyarthrite rhumatoïde active."
Hart, F. D. et Boardman, P. L.: Brit. M. J. 2:965, 19 oct. 1963.

L'INDOCID étend la marge de sécurité du traitement à long cours de la spondylite ankylosante
—soulage rapidement les douleurs dorsales
—améliore souvent la motilité vertébrale dans les trois à dix jours
—augmente l'expansion thoracique
Amélioration signalée chez 80 à 90% des malades. "Les résultats thérapeutiques ont été uniformément excellents ou bons dans la spondylite ankylosante..."
Rothermich, N. O.: Some pharmacologic effects of indomethacin, Arthritis Rheum.,7:340, juin 1964.

NOUVEAU...
INDOCID*
(indométhacine)

cliniciens chez des milliers de ans...au Canada et à l'étranger



L'INDOCID accroît le degré d'efficacité du traitement de la goutte aiguë

—entrave rapidement les attaques aiguës chez presque tous les malades
—soulage la douleur d'une manière frappante, souvent dans les 2 à 4 heures
—soulage la sensibilité et l'inflammation de l'articulation dans les 24 à 36 heures
—réduit le gonflement de l'articulation dans les 3 à 5 jours

Amélioration signalée chez 75 à 85% des malades. "Il semble être le médicament de choix dans la goutte aiguë, en raison de son action rapide; le soulagement étant d'ordinaire l'affaire de quelques heures."

Hart, F. D. et Boardman, P. L.: Indomethacin, Practitioner, *192*:828, juin 1964.

L'INDOCID convient bien à un traitement prolongé ininterrompu de l'ostéo-arthrite grave (y compris l'arthropathie dégénérative de la hanche) rebelle au traitement à l'aide d'autres médications telles que les salicylates

—rétablit progressivement une plus grande activité chez les malades dont la motilité est restreinte
—soulage rapidement la douleur
—fait preuve d'efficacité dans bien des cas où d'autres médicaments ont échoué

Amélioration signalée chez 75 à 85% des malades. "Le soulagement marqué de la douleur dans les quelques cas d'ostéo-arthrite soumis à l'étude rend vraisemblable l'hypothèse que le médicament possède des propriétés analgésiques indépendantes de ses propriétés anti-inflammatoires..."

Hart, F. D. et Boardman, P. L.: Indomethacin: a new non-steroid anti-inflammatory agent, Brit. Med. J., *2*:965, 19 oct. 1963.

ANTI-INFLAMMATOIRE · ANTIPYRÉTIQUE · ANALGÉSIQUE

* Marque déposée

ANTI-INFLAMMATOIRE · ANTIPYRÉTIQUE · ANALGÉSIQUE

INDOCID*

(indométhacine)

Un tout nouveau médicament contre les affections rhumatismales et arthritiques aiguës et chroniques

INDOCID: posologie et administration (offert en capsules de 25 mg)

Dans la polyarthrite rhumatoïde *chronique* et la spondylarthrite rhumatoïde: Amorcer le traitement par une capsule, 2 f.p.j. ou 3 f.p.j. Si la réponse n'est pas satisfaisante, ajouter une capsule par jour *chaque semaine* jusqu'à l'obtention d'une réponse convenable ou jusqu'à une dose globale de huit capsules par jour au maximum.

Dans l'arthrite rhumatoïde *aiguë* et les crises *aiguës* de l'arthrite rhumatoïde: Amorcer le traitement par une capsule, 2 f.p.j. ou 3 f.p.j. Si la réponse n'est pas satisfaisante, augmenter la posologie quotidienne d'une capsule *par jour* jusqu'à l'obtention d'une réponse convenable ou jusqu'à une dose globale de huit capsules par jour au maximum.

Dans la goutte *aiguë:* Amorcer le traitement par deux capsules, 3 f.p.j. Augmenter jusqu'à une dose globale de huit capsules par jour au maximum selon le besoin. Continuer jusqu'à ce que tous les signes et les symptômes se soient atténués.

Dans la goutte *chronique:* Une capsule, 2 f.p.j. administrée conjointement avec un agent uricosurique.

Dans l'ostéo-arthrite grave et l'arthropathie dégénérative de la hanche: Amorcer le traitement avec une capsule, 2 f.p.j. ou 3 f.p.j. Si la réponse n'est pas satisfaisante, augmenter la dose quotidienne d'une capsule, à intervalles d'environ une *semaine* jusqu'à l'obtention d'une réponse convenable ou jusqu'à une dose globale de huit capsules par jour au maximum.

À NOTER: Dans les troubles chroniques, il est important de commencer avec une posologie faible et de l'augmenter progressivement afin d'assurer les meilleurs résultats et réduire les effets secondaires.

Toujours administrer l'INDOCID avec des aliments ou immédiatement après les repas afin de réduire l'irritation gastrique.

Une réduction du quart ou de la moitié de la posologie des corticostéroïdes est souvent possible; cette réduction doit s'échelonner au cours de plusieurs semaines ou de plusieurs mois, et doit s'entourer des précautions habituelles.

INDICATIONS: Polyarthrite rhumatoïde chronique et aiguë; spondylarthrite ankylosante; goutte; ostéo-arthrite grave (y compris l'arthropathie dégénérative de la hanche) rebelle au traitement à d'autres médications telles que les salicylates.

CONTRE-INDICATIONS: Ulcère gastro-duodénal actif, entérite régionale ou colite ulcéreuse. User de précautions si l'anamnèse révèle des troubles du genre dans le passé. La sécurité d'emploi durant la grossesse et chez les enfants n'a pas encore été déterminée.

PRÉCAUTION: On a signalé, à la suite de l'emploi de l'INDOCID, une ulcération de l'estomac, du duodénum ou de l'intestin grêle et certains cas d'hémorragies graves et de perforations, accidents dont quelques-uns furent mortels. On a aussi noté des hémorragies gastro-intestinales sans signe évident d'ulcération; en présence de saignement d'origine gastro-intestinale, on doit discontinuer l'emploi d'INDOCID. Par suite d'un saignement d'origine gastro-intestinale certains malades peuvent manifester de l'anémie. C'est pourquoi l'on recommande une détermination périodique de l'hémoglobine. L'emploi d'INDOCID doit s'entourer de précautions chez les malades ayant déjà souffert d'ulcère, de gastrite, de colite ulcéreuse et d'entérite régionale.

EFFETS SECONDAIRES: Des effets secondaires indésirables les plus fréquents associés à l'emploi d'INDOCID citons: céphalée, vertiges, étourdissements et troubles gastro-intestinaux tels que nausées, anorexie, vomissements, épigastralgie, douleurs abdominales et diarrhée. Les effets touchant le système nerveux central sont souvent transitoires et disparaissent fréquemment en cours de traitement ou à la suite d'une réduction de la posologie. On peut minimiser les effets gastro-intestinaux en administrant le médicament soit immédiatement après les repas, soit accompagné d'aliments. La gravité de ces effets peut, à l'occasion, nécessiter l'arrêt du traitement. Parmi les autres effets indésirables, de fréquence moindre, il faut noter: de la somnolence, des bourdonnements d'oreilles, de la confusion mentale, de la dépression et autres perturbations psychiques, des troubles de vision, de la stomatite, du prurit, de l'urticaire, de l'œdème angioneurotique, des éruptions cutanées et de l'œdème. On a signalé chez certains malades une faible augmentation du BUN d'ordinaire transitoire, quoique la prépondérance des faits semble plutôt mettre en évidence le fait que l'INDOCID n'exerce aucune action nocive sur la fonction rénale, même chez des malades souffrant déjà d'une affection du rein. Néanmoins, il y a lieu de vérifier périodiquement la fonction rénale chez des malades soumis à un traitement prolongé. Certains cas de leucopénie ont été signalés chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde. On a aussi observé une élévation transitoire de la phosphatase alcaline, de la floculation à la céphaline—cholestérol et dans les épreuves de turbidité au thymol chez certains malades et, rarement, une élévation dans les valeurs de la SGO-T. Cependant, la corrélation entre ces modifications et le médicament, s'il en existe, n'a pas encore été déterminée. Comme c'est le cas avec l'emploi de tout nouveau médicament, les malades doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler toute manifestation d'idiosyncrasie médicamenteuse.

AVERTISSEMENT: Les malades en traitement à l'INDOCID qui éprouvent des vertiges, des étourdissements ou de l'apathie doivent être prévenus du danger de conduire des véhicules automobiles ou autres machines, de gravir une échelle, etc., en présence de tels symptômes. Il faut user de prudence dans l'emploi d'INDOCID chez les malades souffrant de troubles psychiatriques, d'épilepsie ou de parkinsonisme. L'INDOCID ne doit pas être administré aux malades souffrant d'un ulcère gastro-duodénal actif.

Avant de prescrire ou d'administrer, consulter le prospectus accompagnant le produit ou qu'on peut obtenir sur demande.

PRÉSENTATION: capsules dosées à 25 mg

*Marque déposée

MSD MERCK SHARP & DOHME OF CANADA LIMITED MONTREAL

La recherche d'aujourd'hui au service de la thérapeutique de demain

noctec - sommeil rapide, sans danger

noctec - sommeil sans suites désagréables

noctec - sommeil presque naturel

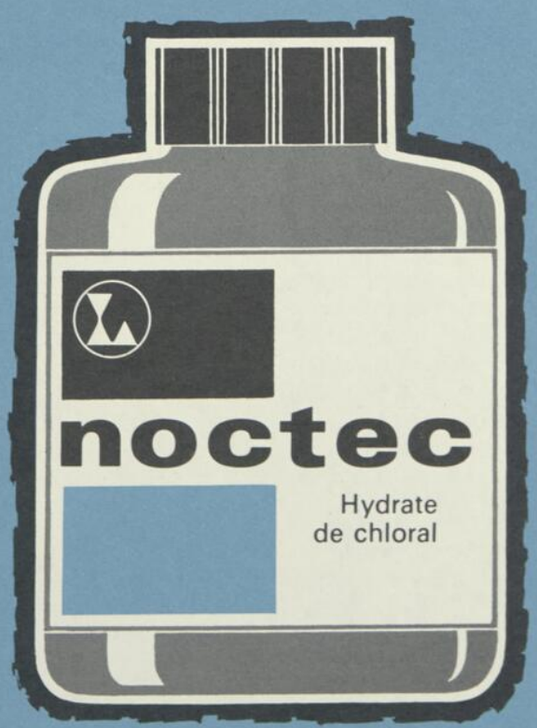
noctec - un vrai sommeil

Un produit qui a sa raison d'être

INDICATIONS — Sédatif de nuit pour toutes catégories de malades, et surtout les personnes souffrantes, les malades jeunes et âgés.

POSOLOGIE — *Adultes :* 1 à 2 capsules dans un verre d'eau ou 1 à 2 cuillerées à thé de la solution dans un demi-verre d'eau, de 15 à 30 minutes avant le coucher. *Enfants :* de 5 à 10 mg par livre de poids vif (maximum : 1 g) peuvent être administrés.

RÉACTIONS SECONDAIRES ET PRÉCAUTION — Il se produit de l'irritation gastrique chez certains malades. On ne doit pas donner de fortes doses aux malades atteints d'affections cardiaques graves ou d'une altération marquée de la fonction rénale ou hépatique.



Les produits pharmaceutiques **LINSON**

division de E.R. Squibb & Sons Ltd., Montréal, Canada

rauzide est une préparation fort utile au traitement de l'hypertension essentielle

Un produit qui a sa raison d'être

INDICATIONS— Tous les degrés d'hypertension essentielle.

PRÉSENTATION— RAUZIDE existe à deux concentrations : RAUZIDE MILD et RAUZIDE.

Chaque comprimé de RAUZIDE renferme 50 mg de racine entière de Rauwolfia serpentina et 4 mg de bendrofluméthiazide. Flacons de 100 et de 500.

Chaque comprimé de RAUZIDE MILD contient 50 mg de racine entière de Rauwolfia serpentina et 2 mg de bendrofluméthiazide. Flacons de 100.

POSOLOGIE— Dose d'attaque, 1 à 4 comprimés de RAUZIDE ou 2 à 6 de RAUZIDE MILD par jour, de préférence à l'heure des repas. Dose d'entretien, 1 ou 2 comprimés de RAUZIDE ou bien 2 à 4 de RAUZIDE MILD par jour.

CONTRE-INDICATIONS— Détérioration grave de la fonction rénale. Défaillance complète des reins.

PRÉCAUTIONS ET RÉACTIONS SECONDAIRES — Les préparations de Rauwolfia peuvent provoquer des symptômes réversibles extra-pyramidaux et une dépression émotive. La prudence s'impose dans le cas des malades qui ont souffert de dépression, de tendance au suicide ou d'ulcère peptique. Il se produit parfois de la diarrhée, une augmentation de poids, de l'œdème et de la somnolence. La bendrofluméthiazide peut augmenter l'acide urique du sérum et accroître la glycosurie. Administrer avec prudence aux malades qui prennent de la digitaline. On relève parfois des crampes, du prurit, de la paresthésie, des nausées et des éruptions.

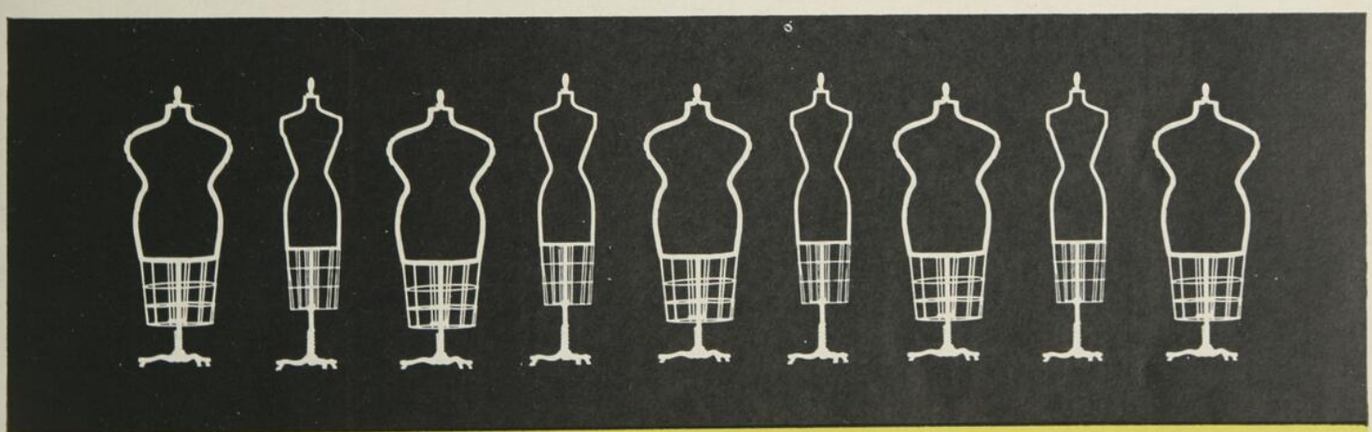
Les produits pharmaceutiques **Linson**

division de E.R. Squibb & Sons Ltd., Montréal, Canada

embonpoint et diabète

*"Chez l'obèse...assez souvent le retour à un poids plus normal s'accompagne d'une normalisation du métabolisme des hydrates de carbone"**

**Cecil-Loeb, Textbook of Medicine, 11e Edition, page 1306*



Préludine®

permet au diabétique obèse de persister dans son régime
facilite considérablement la perte de poids
est remarquablement libre d'effets sur le métabolisme

Préludine (chlorhydrate de phenmétrazine)
Posologie: Préludine Endurettes à 50 mg et 75 mg, comprimés d'action prolongée: un comprimé au lever. Préludine Comprimés à 25 mg: un comprimé deux ou trois fois par jour, une heure avant les repas.
Effets secondaires: Xérostomie et érythème facial. Rarement: insomnie, étourdissements ou céphalée.

Mise en garde: Conformément aux principes médicaux acceptés, on doit être prudent en administrant des produits pharmaceutiques durant le premier trimestre de la grossesse.
Contre-indications: Affections coronaires graves, thyrotoxicose, hypertension sérieuse.
Guide thérapeutique complet procurable sur demande

BOEHRINGER INGELHEIM
Produits Boehringer Ingelheim
Division de Geigy (Canada) Limited, Montréal, Qué.

B5206F-66

dans la lutte contre les dermatoses: attaquons par la force

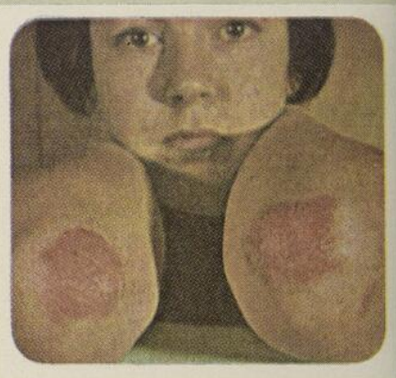
psoriasis
(Réponse favorable après application quotidienne de Crème CELESTODERM-V pendant 8 jours.)

Lançons l'attaque avec

CELESTODERM*-V

(concentration normale) valérate de betaméthasone à 0.1%

"L'une des meilleures préparations à base de corticostéroïdes pour application locale".[1]
Même dans les cas de dermatoses rebelles, quelques jours de traitement suffisent souvent à une nette amélioration.
Et lorsqu'un résultat satisfaisant a été obtenu . . .

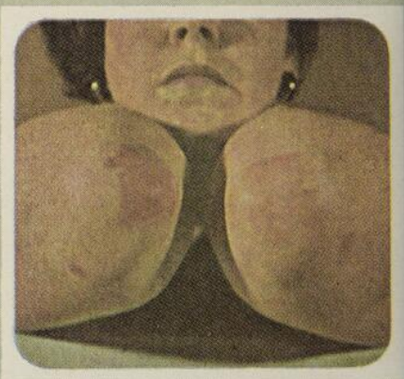


Et maintenant . . . à ce stade . . . continuez avec le nouveau

CELESTODERM*-V/2

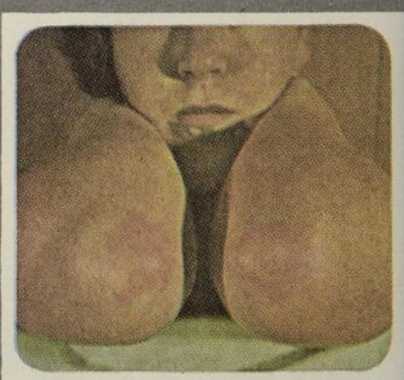
(nouveau produit à concentration réduite de moitié) valérate de betaméthasone à 0.05%

Une fois la situation sous contrôle, vous pouvez continuer le traitement avec CELESTODERM-V/2. Cette formule à concentration réduite de moitié permet une thérapie d'entretien, souvent aussi efficace que d'autres stéroïdes à pleine concentration. Le coût réduit du CELESTODERM-V/2 le rend particulièrement avantageux pour traitements de longue durée.



le valérate de betaméthasone

enraie rapidement l'érythème, l'enflure et l'infiltration. Il agit également sur les manifestations allergiques, diminuant les démangeaisons et, par là même, les risques d'infection secondaire provoquée par le grattage. C'est le médicament idéal pour la corticostéroïdothérapie topique avec la technique occlusive, dans les cas de dermatoses rebelles.



Références: 1. Mazzini, R. H. E.: El Medico Practico (Argentine) No 240, (Mars) 1965. **2.** McKenzie, A. W., and Atkinson, R. M.: Arch. Dermat. *89*:741 (mai) 1964. **3.** Lozano, M. M.: à publier. **4.** Sanabria, J. M. L.: Semana Med., Mexico, à publier. **5.** Kaminsky, A., *et al.*: "New Observations on Betamethasone Valerate (Communication No. 2)". rapport présenté à l'Association dermatologique de l'Argentine, à Buenos Aires le 18 avril 1964. **6.** Williams, D. I., *et al.*: Lancet I:1177 (mai 30) 1964.

Description: Toutes les formes de CELESTODERM-V et CELESTODERM-V/2 renferment le 17-valérate de betaméthasone, le nouvel et très actif esther de la betaméthasone pour le traitement topique des dermatoses allergiques et inflammatoires. Le produit se présente sous trois formes: (1) l'onguent et la crème CELESTODERM-V. Chaque gramme renferme 1.0 mg (0.1%) de betaméthasone, sous forme de 17-valérate; (2) l'onguent et la crème CELESTODERM-V avec néomycine. Chaque gramme renferme 1.0 mg (0.1%) de betaméthasone, sous forme de 17-valérate, et 3.5 mg (0.35%) de néomycine base (sous forme de sulphate); (3) l'onguent et la crème CELESTODERM-V/2. Chaque gramme renferme 0.5 mg (0.05%) de betaméthasone sous forme de 17-valérate.

Action: La crème et l'onguent *CELESTODERM-V* sont doués d'une excellente activité anti-inflammatoire, antiallergique et antiprurigineuse dans toutes les dermatoses répondant à la corticostéroïdothérapie, enrayant le prurit, l'érythème, l'enflure et l'infiltration. CELESTODERM-V/2 (concentration réduite de moitié) présente un degré d'efficacité comparable dans ses indications particulières.

Indications: La *crème et l'onguent CELESTODERM-V* sont indiqués pour le traitement par application locale des dermatoses répondant aux corticostéroïdes, telles que: eczéma allergique, infantile et nummulaire, prurit ano-génital et sénile, dermatite de contact (dermatite vénéneuse), dermatite séborrhéique, neuro-dermatite (lichen simplex chronique), intertrigo, dermatite exfoliatrice, dermatite solaire, dermatite de stase et psoriasis. Dans la dermatite allergique ou de contact, la crème CELESTODERM-V procure un excellent soulagement symptomatique en attendant l'identification des allergènes. Le psoriasis rebelle peut être traité avec succès avec la crème ou l'onguent CELESTODERM-V, employé conjointement avec la méthode d'hydratation (pansements occlusifs). La *crème et l'onguent CELESTODERM-V avec néomycine* sont indiqués dans les mêmes affections lorsqu'elles sont infectées ou menacées d'infection. L'onguent peut être préféré pour le traitement de lésions sèches, squameuses et fissurées. La *crème et l'onguent CELESTODERM-V/2* sont indiqués: (a) pour les traitements d'entretien des dermatoses graves ou rebelles, après qu'une amélioration satisfaisante de l'état ait été obtenue avec la crème ou l'onguent CELESTODERM-V (0.1%); (b) pour un traitement plus économique des grandes surfaces cutanées.

eczéma
(Traitement à la Crème CELESTODERM-V b.i.d. Résultats illustrés obtenus en 17 jours.)

dermatite atopique
(Résultats frappants obtenus en 7 jours seulement de traitement à la Crème CELESTODERM-V q.i.d. plus érythromycine *per os*, pour enrayer une infection secondaire.)

lorsque l'activité est à considérer

Le produit CELESTODERM-V s'est avéré avoir une activité anti-inflammatoire trois fois supérieure à celle des corticostéroïdes à base d'acétonide de fluocinolone et autres.[2] Il a été jugé "... un agent thérapeutique très précieux pour le traitement des affections cutanées exigeant un stéroïde topique très actif".[3]

grande souplesse thérapeutique

CELESTODERM V/2 est le médicament de choix, non seulement pour la dermatothérapie d'entretien, mais encore pour le traitement de grandes surfaces cutanées, par la méthode d'hydratation (pansements occlusifs). Dans ses indications particulières, la nouvelle forme du produit à concentration réduite présente un degré d'efficacité et de sécurité thérapeutique comparable à celui de CELESTODERM-V à 0.1%.

réussit souvent là où d'autres stéroides ont échoué

Sur 164 cas ayant résisté à d'autres stéroïdes, des résultats allant de "bons" à excellents" ont été obtenus pour 139 cas, à la suite du traitement avec CELESTODERM-V (0.1%).[4] Un pourcentage de 95.9% de guérison ou d'amélioration a été rapporté à la suite d'une étude sur 421 patients souffrant d'affections cutanées inflammatoires.[5] Dans les cas de psoriasis et d'eczéma, "on peut s'attendre à un meilleur résultat avec le valérate de bétaméthasone qu'avec tout autre corticostéroïde essayé".[6]

Posologie et Mode d'Emploi: Appliquer une petite quantité de crème sur la région affectée deux ou trois fois par jour. Les lésions rebelles du psoriasis et autres dermatoses profondes telles que le lichen simplex chronique, le lichen plan hypertrophique, l'eczéma allergique, les éruptions chroniques eczémateuses et lichenifiées aux mains, les éruptions pustuleuses réfractaires à la paume des mains et à la plante des pieds, cèdent mieux aux corticostéroïdes appliqués localement en utilisant la méthode hydratante par pansements occlusifs. Cette méthode réduit l'évaporation au moyen d'un pansement imperméable appliqué sur la lésion. Des renseignements détaillés sur la technique occlusive seront fournis sur demande par Schering.

Précautions et contre-indications: Les préparations contenant du 17-valérate de betaméthasone ne doivent pas être employées en présence de tuberculose de la peau. Elles ne doivent pas être employées dans l'oeil ni dans la région péri-oculaire. La varicelle, l'herpès simplex et la vaccine sont des contre-indications à l'emploi de ces produits. Un traitement spécifique doit être institué chez les malades souffrant d'infections superficielles causées par des agents fongiques ou des levures. Comme les corticostéroïdes sont absorbés par voie cutanée, il ne faut pas écarter, dans le cas d'un traitement occlusif prolongé, la possibilité de réactions métaboliques généralisées. En présence d'infection, on devrait employer de préférence la crème ou l'onguent CELESTODERM-V avec néomycine, ou toute autre préparation anti-bactérienne appropriée, jusqu'à disparition de l'infection.

PRÉSENTATION—Formes et concentration	**Conditionnement**				
	Tube 5 g	Tube 15 g	Tube 45 g	Pot 120 g	Pot 454 g
Celestoderm-V, 0.1% Crème	●	●		●	●
Celestoderm-V, 0.1% Onguent	●	●			●
Celestoderm-V, 0.1% Crème avec Néomycine	●	●		●	
Celestoderm-V, 0.1% Onguent avec Néomycine	●	●			
Celestoderm-V/2 0.05% Crème		●	●		●
Celestoderm-V/2 0.05% Onguent		●	●		

Schering
Corporation Limited
Pointe Claire, Québec
*Marque déposée

contre les allergies par

INHALATION CONTACT INGESTION

Clistin*

maléate de carbonoxamine

Renseignements détaillés sur demande

McNEIL

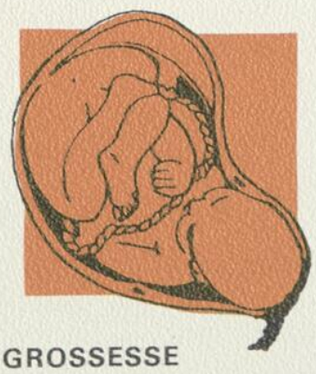
*Marque déposée

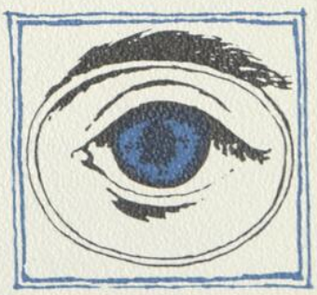
McNEIL LABORATORIES (CANADA) LIMITED
11 GREEN BELT DR., DON MILLS, ONT.

"On estime que le dépistage précoce du diabète, lorsqu'il est accompagné d'une thérapeutique dynamique, prévient ou retarde efficacement les complications de longue portée. De plus grande signification encore sont sans doute les données indiquant que le traitement intensif institué de bonne heure pourrait améliorer l'état diabétique. Il importe donc évidemment de diagnostiquer le mal de bonne heure."[1]

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

l'omnipraticien et le dépistage précoce du diabète





OBÉSITÉ APRÈS 40 ANS

L'association de l'obésité à un métabolisme anormal des hydrates de carbone est chose bien connue. Les données les plus récentes indiquent que l'obésité est un symptôme plutôt qu'une cause du diabète.[2]

ANTÉCÉDENT FAMILIAL

Il existe beaucoup de preuves de la transmission héréditaire de la prédisposition au diabète. Tout malade à antécédent familial de diabète doit être soumis à des épreuves visant à déceler un diabète en puissance, et questionné afin de vérifier si quelque autre symptôme de diabète s'est manifesté.

GROSSESSE

Tout antécédent de bébés pesant plus de 10 livres à la naissance, de bébés mort-nés ou morts peu après la naissance, d'avortement spontané, d'accouchement prématuré, de toxémie et d'anomalies congénitales constitue un indice de la présence de diabète en puissance, et toute femme à antécédent répété de l'une de ces complications doit être étudiée de plus près.

DÉGÉNÉRESCENCE VASCULAIRE

La rétinopathie, la sclérose glomérulaire et peut-être la neuropathie sont signes d'une forme distincte de maladie des petits vaisseaux associée au diabète. On croit que cette maladie est la cause d'un grand nombre de lésions qu'on avait coutume d'attribuer à l'athérosclérose.

L'omnipracticien joue un rôle essentiel dans le dépistage précoce du diabète. Il peut déceler les diabétiques probables et les soumettre à des tests simples de glycosurie et d'hyperglycémie.

"Ces études laissent soupçonner la possibilité de prévenir la décompensation des cellules bêta en commençant l'administration des sulfonylurées avant que soit perdue la tolérance hydrocarbonée."[3]

L'importance d'un dépistage précoce tient à l'institution du traitement du diabétique à un stade où l'on peut retarder l'état pathologique. Le régime est précieux à cet égard et il existe des cas où la rémission a eu lieu après usage de tolbutamide (Orinase)[3]. Cela peut résulter de la régénérescence des cellules bêta, et c'est une indication de la valeur de la tolbutamide (Orinase) dans le traitement du diabète potentiel.

ORINASE®
D'ABORD

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

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

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

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

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

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

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

1. Danowski, T.S., Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment, 1964, p. 27 New York American Diabetes Association. 2. Antoniades, H. N. et coll., Diabetes, 13:230, 1964. 3. Fajans, S.S. et Conn, J.W., Diabetes, 1962, 11 (supp.), 123.

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

292/6125

HOECHST PHARMACEUTICALS
3400 O., RUE JEAN-TALON, MONTRÉAL 16
DIVISION DE HOECHST DU CANADA LIMITÉE

les découvreurs de la tolbutamide

présentent

ORINASE®

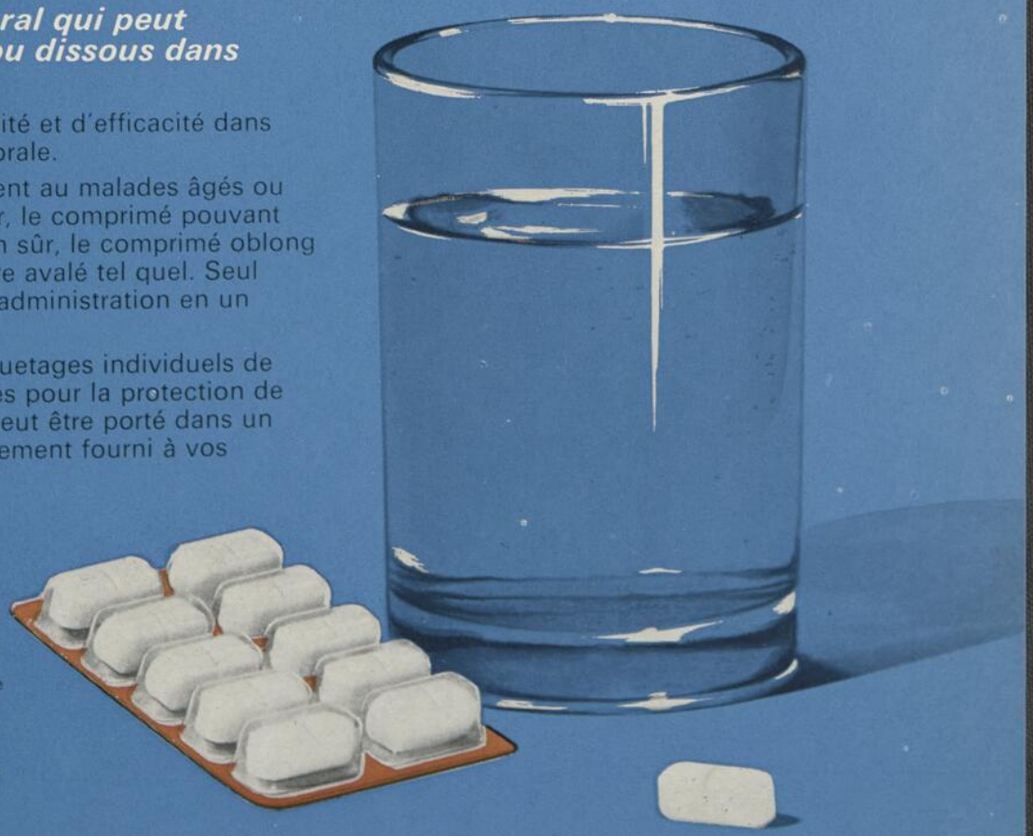
UN GRAMME

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

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

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

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



Composition
Chaque comprimé ORINASE 1 g contient 1 g de tolbutamide.

Posologie
Nouveaux Diabétiques : deux comprimés ORINASE 1 g (2g) par jour, en une seule dose le matin ou en doses fractionnées, durant quatre semaines ou jusqu'à ce que le malade réagisse ; régler ensuite la posologie d'entretien (d'ordinaire de ½ à 2 comprimés) à la dose quotidienne minima pouvant maintenir la régulation normale.

Présentation
Comprimés à 1 g blancs, oblongs sécables, en boîtes de 30 et 300.

HOECHST
PHARMACEUTICALS
3400 O. RUE JEAN-TALON, MONTRÉAL 16
DIVISION DE HOECHST DU CANADA LIMITÉE

331/636F

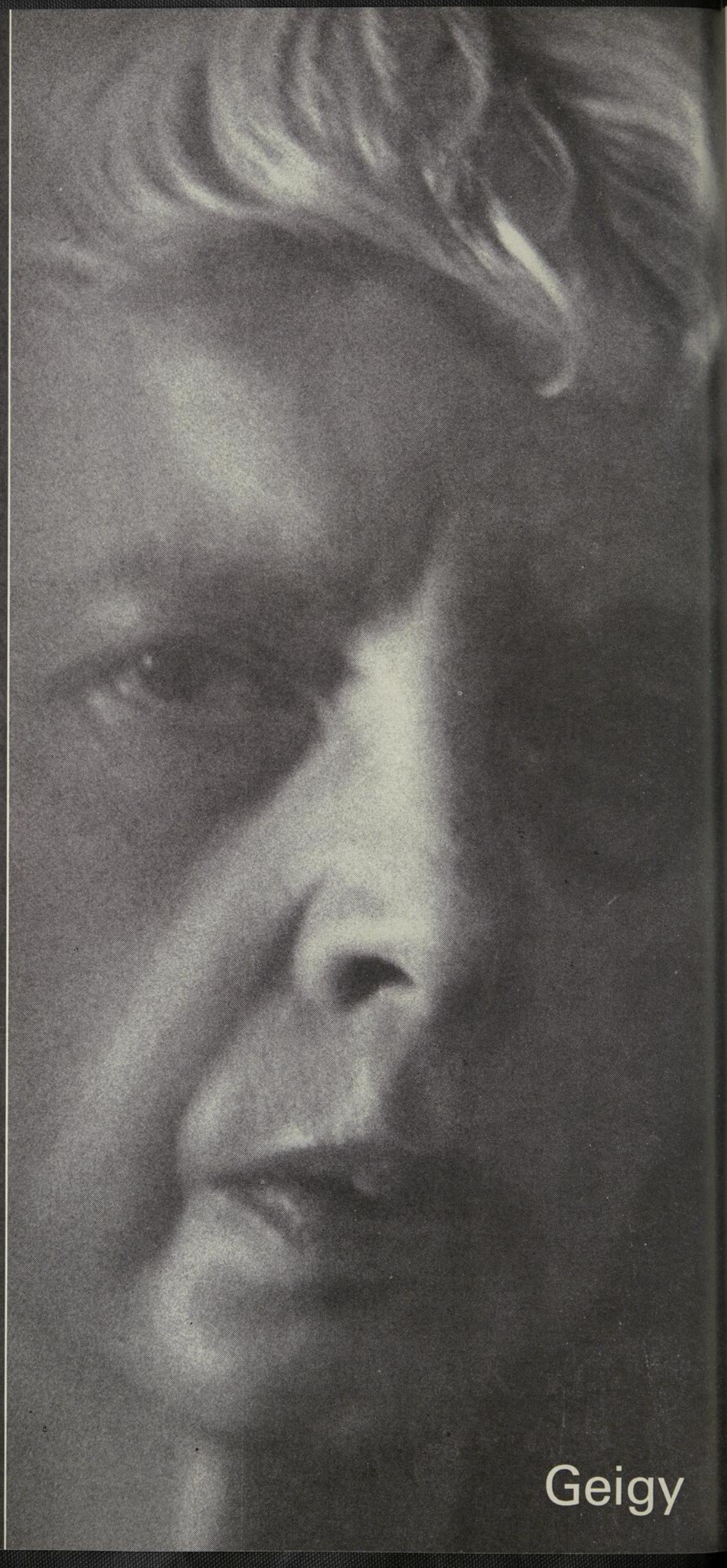
Le problème émotif du malade âgé

Perte d'intérêt
Manque de coopération
Comportement négativiste
Pleurs spasmodiques
Crises émotives

"Une discussion des troubles fonctionnels chez le malade âgé a fait nettement ressortir le grand nombre de cas de dépressions qui échappent à la vigilance du médecin traitant, et qui bénéficieraient considérablement des électrochocs ou d'un anti-dépresseur."*

Tofrānil à 10 mg

spécifiquement conçu pour la dépression chez le malade âgé.



*The London Letter, C.M.A.J., 1er janv. 1966, S.S.B. Gilder

Posologie
Malades âgés
Tofrānil Dragées à 10 mg. La dose d'attaque quotidienne est de 30-40 mg (3-4 dragées) en moyenne. La dose d'entretien devrait être le minimum requis pour maintenir l'amélioration.

Effets secondaires
Rarement graves, ils relèvent pour la plupart d'une action pharmacologique secondaire (xérostomie, diaphorèse, constipation et troubles de l'accomodation visuelle). Ces effets sont généralement transitoires, ou s'atténuent avec réduction de la posologie.

Précautions
Les malades âgés doivent être suivis de très près. La présence des troubles suivants exige aussi une étroite surveillance: artériosclérose grave, insuffisance cardiaque, rétention urinaire, pression intra-oculaire augmentée; tendance suicidaire (associée à la dépression); hypotension orthostatique.

Contre-indications
Les inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Présentation
Tofrānil (chlorhydrate d'imipramine):
dragées triangulaires à 10 mg, couleur corail.

Bibliographie complète sur le Tofrānil— 2,810 travaux jusqu'à ce jour.

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

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

G-1928F

Geigy

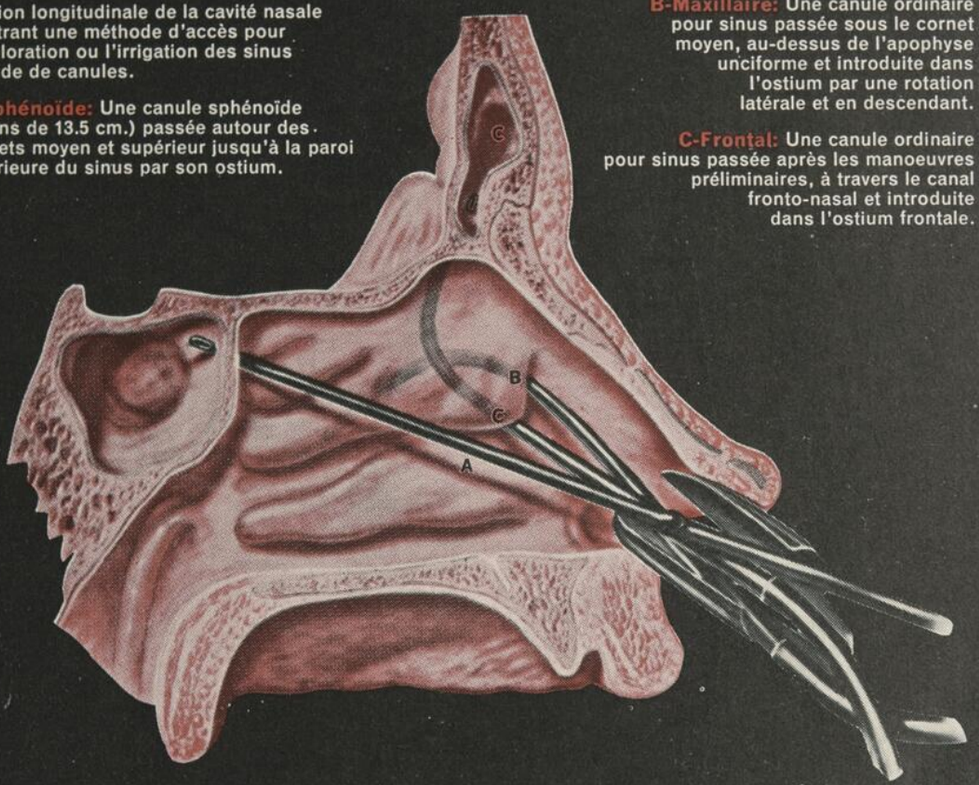
Un accès rhinologique aux sinus

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

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

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

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



En cas de rhumes et de sinusite

Néo-Synéphrine plus tôt

chlorhydrate
(Marque de chlorhydrate de phényléphrine)

pare aux mesures d'urgence plus tard

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

Dans le traitement de la sinusite, la solution à ¼ pour cent est un vaso-constricteur de préférence, "... qui se rapproche le plus de la composition physiologique avec la plus faible tendance à produire un 'rebondissement'..."* L'action douce de la Neo-Synephrine est bien tolérée par les tissus délicats des voies respiratoires. Il ne se produit pratiquement aucun effet à l'intérieur de l'organisme, la turgescence post-thérapeutique est minime et des applications répétées n'en amoindrissent pas l'efficacité. La Neo-Synephrine a été estimée un modèle entre les vaso-constricteurs depuis 1935.

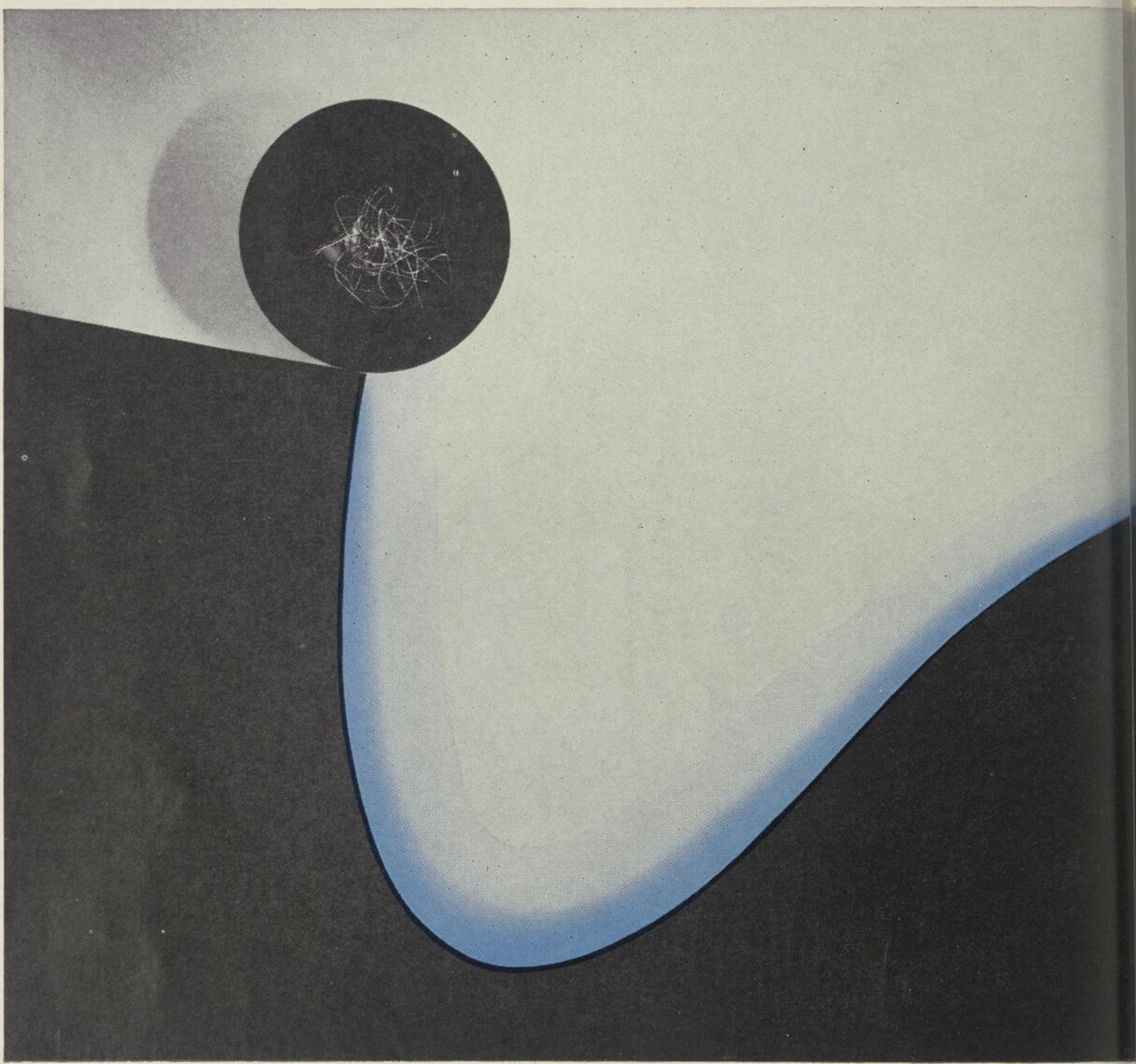
VAPORISATEURS: *pour adultes,* ¼% 15 ml, ½% 20 ml;
pour enfants, ¼% 20 ml.

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

*Reed, G. F.: Sinusitis, J. Med. New England 267:402, 23 août 1962.

Laboratoires Winthrop

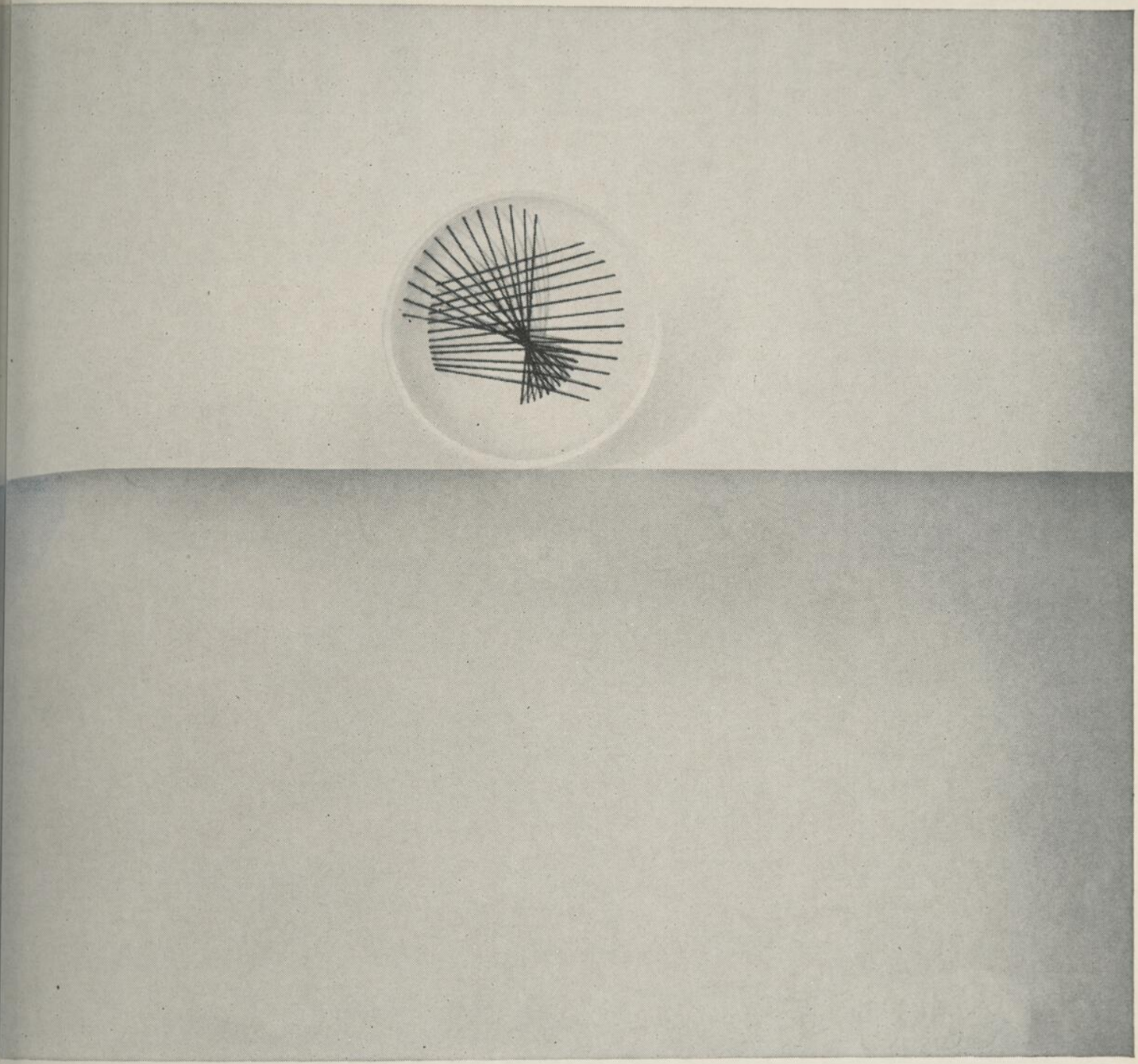
marque déposée au Canada. MONTRÉAL AURORA VANCOUVER



Dissipez la dépression, calmez

DÉPRESSION ET ANXIÉTÉ : Chez le patient déprimé, le premier effet d'Aventyl est stimulant, mais chez le patient anxieux, il calme d'abord. Que la dépression et l'anxiété coincident ou non, le spectre d'action d'Aventyl couvre toute la gamme des dépressions aussi bien que l'anxiété modérée. □ PSYCHIATRES ET MÉDECINS : Pour le psychiatre qui trouve dans les antidépresseurs une aide à la psychothérapie, Aventyl est tout indiqué. L'effet clinique est prompt (lors d'essais cliniques, 50% des patients réagirent en une semaine et, après 4 semaines, une réaction favorable fut observée chez 94% des patients). Le

CONTRE-INDICATIONS : Dans la dépression, l'association d'un antidépresseur tel que l'Aventyl et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase est contre-indiquée. □ PRÉCAUTIONS : En raison de ses propriétés anticholinergiques, l'Aventyl sera utilisé avec prudence chez les malades présentant un glaucome ou ayant une tendance à la rétention d'urine. □ EFFETS SECONDAIRES : On ne peut considérer aucun effet secondaire de survenue particulièrement fréquente et la plupart sont



l'anxiété, avec Pr Aventyl Chlorhydrate de nortriptyline

médecin peut prescrire Aventyl avec confiance lorsque des problèmes psychologiques sont mis en évidence, sans indication de transfert en psychiatrie. Aventyl présente un remarquable dossier quant à sa sécurité, lors d'essais cliniques étendus. Puisqu'Aventyl n'est pas un inhibiteur de la monoamine-oxydase, aucune diète restrictive n'est requise. Les effets secondaires sont remarquablement légers et de courte durée. □ OBSERVATIONS DE CAS : Lors d'essais cliniques chez 1793 patients un résultat satisfaisant fut observé dans 79% des cas.

ELI LILLY AND COMPANY (CANADA) LIMITED • TORONTO, ONTARIO

légers et réversibles tels que la sécheresse de la bouche, la somnolence, la constipation, vertige, nervosité, état confusionnel, faiblesse et troubles de la vision. □ POSOLOGIE USUELLE RECOMMANDÉE : Adultes 25 à 100 mg par jour. □ PRÉSENTATION : Pulvules de 10 mg et de 25 mg. Renseignements supplémentaires disponibles aux médecins sur demande.

Ovulen 1 mg.*

Chaque comprimé d'Ovulen 1 mg. contient: diacétate d'éthynodiol 1.0 mg., mestranol 0.1 mg.

régulation de la conception efficace à 100% tel que rapporté ...[1]

Tyler, E. T. "L'Ovulen comme contraceptif". Article lu à Guadalajara, Mexique (3 novembre 1964).
"...[1]La tolérance à l'Ovulen, considérée sur l'ensemble des études a été très bonne, du point de vue statistique et, à la dose de 1 mg. de progestine, l'efficacité de la médication a été excellente. On n'a pas signalé un seul cas de grossesse sur un total de près de 44,000 cycles."

effets secondaires moins nombreux ...

Des médecins du monde entier ont confirmé que l'Ovulen 1 mg. provoque des réactions secondaires moins nombreuses.

"Nous estimons que l'Ovulen est le contraceptif per os le plus satisfaisant qui ait jamais été mis sur le marché."—Flowers, C. E. (1964) North Carolina Medical Journal 25, 139.

expérience sans précédent ...

1. Searle a mis sur le marché le premier contraceptif per os il y a 12 ans. Aujourd'hui, plus de 3,000,000 de femmes emploient les contraceptifs per os chaque jour.
2. Ces nombreuses années de recherches ont donné à Searle une expérience sans égale dans ce domaine.
3. L'aboutissement logique de ce leadership en matière de recherches a été l'Ovulen 1 mg., le contraceptif per os à faible dose.

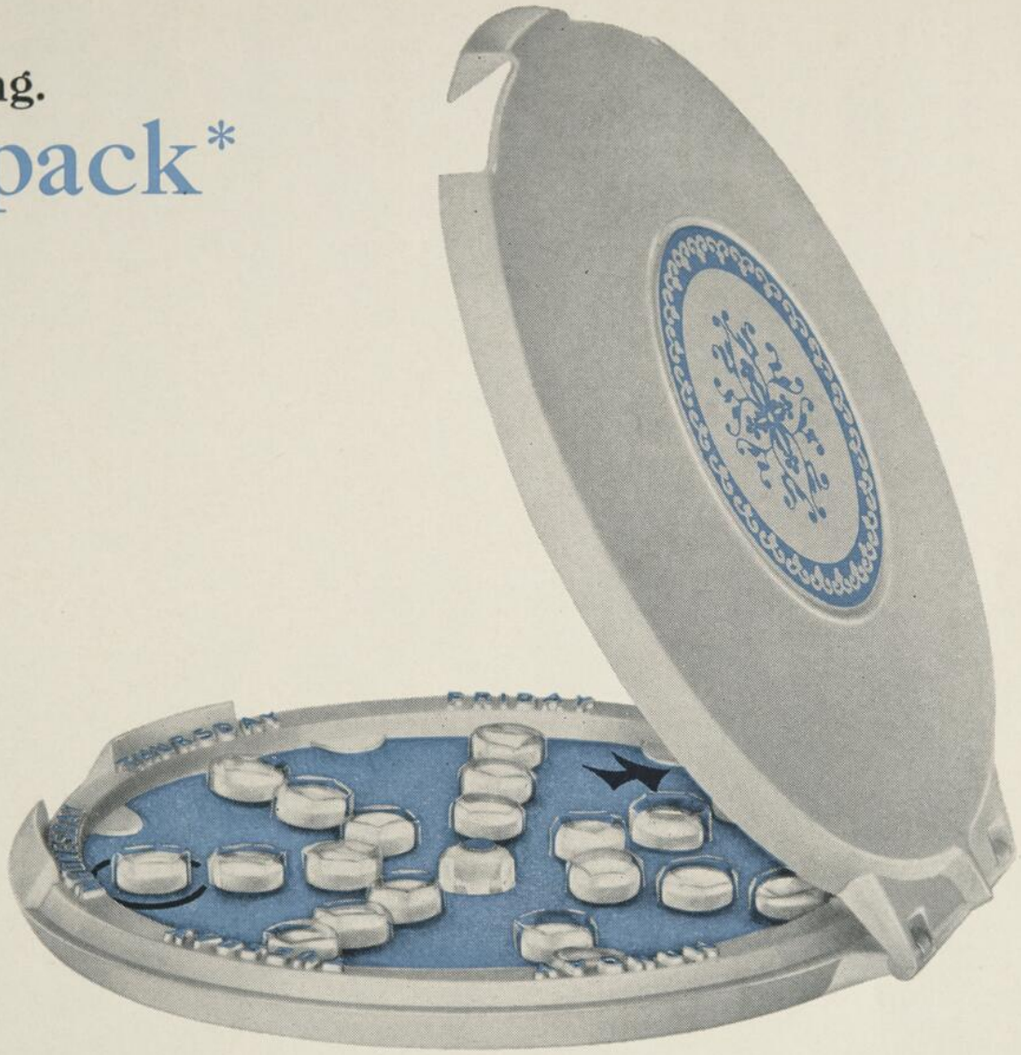
acceptation maximum par la patiente ...

"La dose a pu être réduite parce que le diacétate d'éthynodiol est plus actif. Ceci coincide avec une réduction des effets secondaires et rend plus acceptable l'administration de progestines."

Andrews, W.C., and Andrews, M.C.: Reduction of Side Effects from Ovulation Suppression by the Use of Newer Progestin Combinations, Fertil. Steril. 15:75-83 (Jan.-Feb.) 1964.

l' "inoubliable"

Ovulen 1 mg.
Compack*



L'Ovulen 1 mg. en Compack et les rechanges pour Compack peuvent maintenant s'obtenir dans toutes les pharmacies.

DISQUE DE RECHANGE: Prescrire le Compack d'Ovulen 1 mg. avec six disques de rechange pour que votre patiente possède une provision suffisante jusqu'à son retour au bout de six mois.

POSOLOGIE: Un comprimé par jour, le premier étant pris le jour cinq du cycle menstruel (le 1er jour de l'écoulement étant le jour un) et le traitement étant poursuivi jusqu'au vingt-quatrième jour inclusivement.

CONTRE-INDICATIONS: Tumeur maligne des seins ou des voies génitales. Mères qui allaitent. Hépatopathies. Antécédents de thrombo-phlébite ou de thromboembolie. Employer avec prudence chez les malades souffrant de maladies cardiaques ou rénales, d'hypertension, d'épilepsie ou d'asthme. A prohiber en présence de saignement vaginal non diagnostiqué, d'antécédents d'accidents cérébro-vasculaires, ou en présence d'une diminution inexpliquée de la vision, de défauts du champ visuel, de diplopie ou d'exophtalmie.

PRÉCAUTIONS: Il est de saine pratique de procéder à un examen somatique, comportant un frottis de Papanicolaou, avant de prescrire l'Ovulen. En présence d'un saignement inter-cycle persistant, il faudra éliminer d'abord des étiologies non fonctionnelles possibles. Si deux périodes menstruelles consécutives font défaut, il faudra alors déterminer s'il n'y a pas grossesse. A employer avec circonspection en cas de dépression psychique et de maladies affectant le métabolisme du calcium et du phosphore. Des fibromes utérins risquent parfois d'augmenter de volume. Les besoins en insuline d'une diabétique peuvent parfois être modifiés quand elle prend des estrogènes.

DOCUMENTATION DÉTAILLÉE SUR DEMANDE

*MARQUES DÉPOSÉES

DE SEARLE OU "LA PILULE" A VU LE JOUR

G. D. SEARLE & CO. OF CANADA, LIMITED, BRAMALEA, ONT.

Des parents souffrant de "toux nocturne pénible . . . voyant le soulagement obtenu par leurs enfants, ont eux-mêmes pris le produit et ont rapporté en avoir éprouvé un excellent soulagement durant dix à douze heures commencant vingt à trente minutes après l'avoir pris."[1]

Le Tussionex enraie même les toux rebelles • Une dose procure un soulagement de 8 à 12 heures • Bien toléré par tous les groupes d'âge • La présentation du médicament sous forme de résinate offre la commodité de doses largement espacées et d'un minimum de narcotique.[2,3]

1. Townsend, E. H., Jr.: New England J. Med. 258:63, 1958. 2. Chan, Y. T., et Hays, E. E.: Am. J. M. Sc. 234:207, 1957. 3. Bickerman, H. A., in Modell, W.: Drugs of Choice 1964-1965, St. Louis, Mosby, 1964, pp. 498, 509.

Quand il s'agit d'un problème de toux

TUSSIONEX®

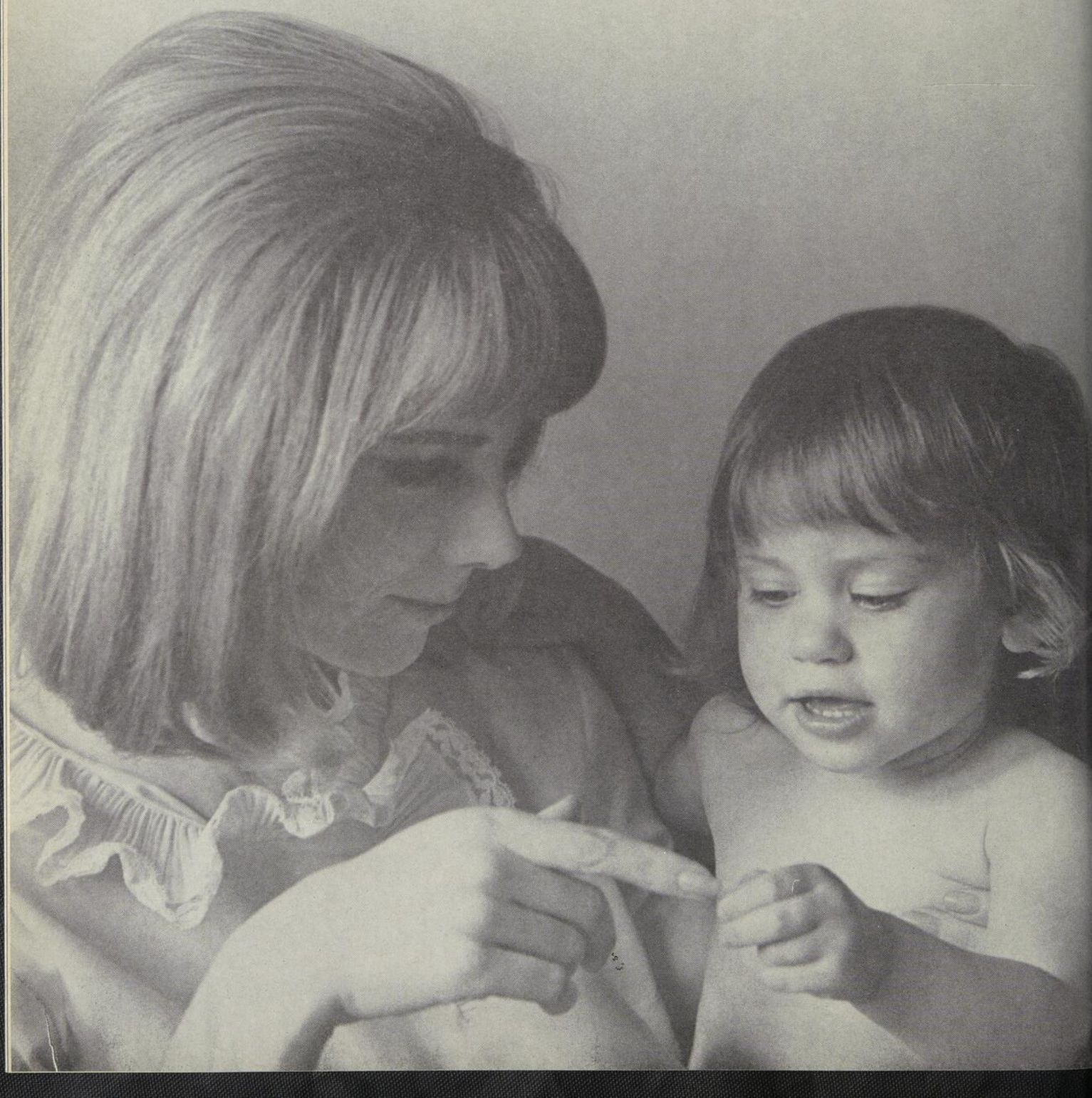
SUSPENSION/COMPRIMÉS

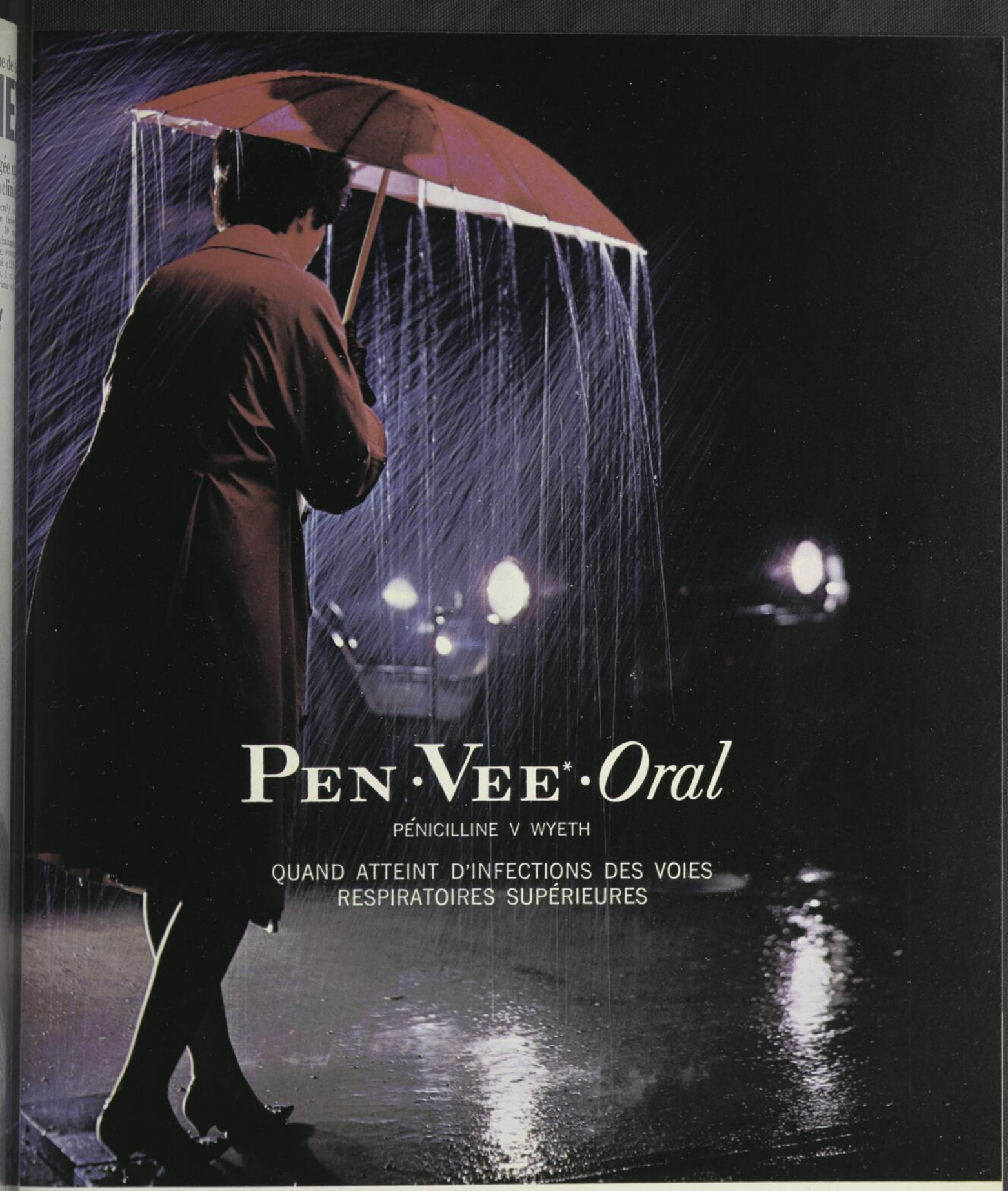
Béchique d'action prolongée qui a fait ses preuves sur le plan clinique

FORMULE: Renferme par c. à thé (5 cm³) ou par comprimé: 5 mg de dihydrocodéinone (avertissement: peut causer l'accoutumance), 10 mg de phényltoloxamine et 42 mg de résine échangeuse de cations. Ⓝ Prescription orale autorisée. POSOLOGIE: Enfants—moins de 1 an, ¼ de c. à thé q12h; 1-5 ans, ½ c. à thé q12h; plus de 5 ans, 1 c. à thé q12h. Adultes—1 c. à thé ou 1 comprimé q8-12h.

STRASENBURGH

R. J. STRASENBURGH CO. OF CANADA, LTD., TORONTO





La PEN-VEE Oral produit des taux sanguins comparables à ceux produits par la pénicilline-procaïnée G injectable.* PEN-VEE, contrairement à la pénicilline G, est acido-résistante et peut être prise sans tenir compte des repas.**

POSOLOGIE: De 125 à 300 mg., trois fois par jour. La dose quotidienne exacte doit être déterminée par la sévérité de l'infection. Continuer pendant dix jours dans les infections à streptocoques hémolytiques bêta, en vue de prévenir le rhumatisme articulaire aigü.

INDICATIONS: Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures —néphrite—otite moyenne—prophylaxie de la fièvre rhumatismale et endocardite bactérienne.

PRÉCAUTIONS: Les précautions standardisées qui doivent être observées avec le traitement de la pénicilline orale s'applique également à la PEN-VEE Oral.

PRÉSENTATION:

COMPRIMÉS—Pen-Vee Oral 200,000 unités (125 mg.); Pen-Vee Oral 500,000 unités (300 mg.) en flacons de 12 et de 100 comprimés.

SUSPENSION—Pen-Vee en suspension 150,000 unités par dose de 5 cc. (90 mg.); Pen-Vee en suspension 300,000 unités par dose de 5 cc. (180 mg.) en flacons de 60 cc. et 100 cc.

Informations complètes sur demande.

*Clark G. McCarthy, M.D. et Max. Finland, M.D. août 18/1960; Vol. 263 - No. 7, p. 315.
**Griffith, R. S. et Black, H. R. Current Therap. Res. 6:253 (avril) 1964.

JOHN WYETH & BROTHER (CANADA) LTD.
WINDSOR, ONTARIO

*Marque Déposée

Wyeth * AU SERVICE DE LA MÉDECINE

POSOLOGIE: De 200 à 400 mg. trois fois par jour et, au besoin, une heure avant le coucher. On déconseille de dépasser 2400 mg. par jour.

INDICATIONS: EQUANIL est indiqué pour l'anxiété et les symptômes associés au stress et où le spasme musculaire est un facteur.

PRÉCAUTIONS: Peu d'effets secondaires sérieux observés après administration d'EQUANIL. Une certaine somnolence peut se produire, surtout au début du traitement, mais elle disparaît généralement avec la poursuite du traitement.

CONTRE-INDICATIONS: Antécédent d'une hypersensibilité à la méprobamate.

PRÉSENTATION:

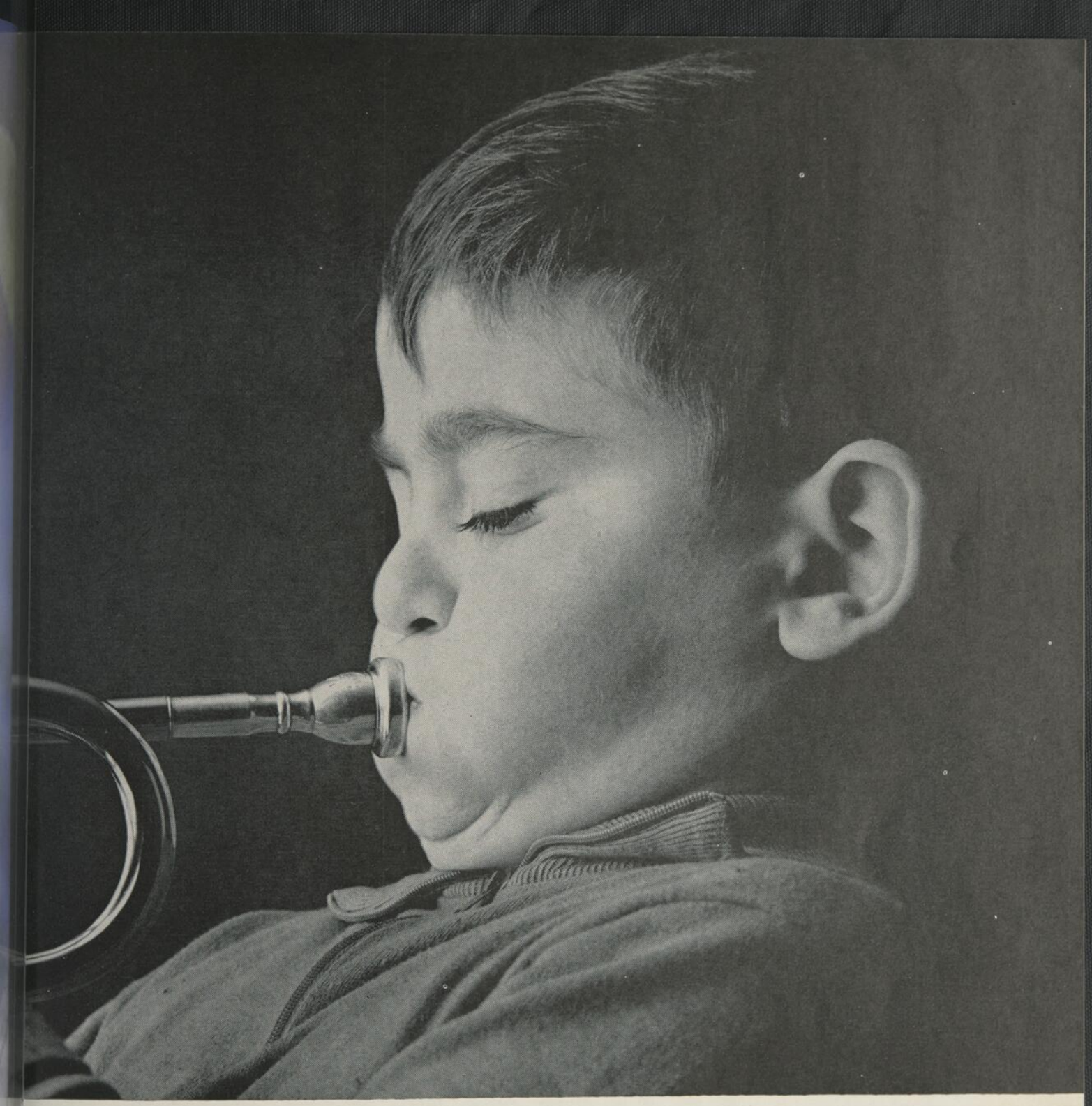
℞ EQUANIL—comprimés—à 400 mg.
WYSEALS—à 200 mg. et à 400 mg. flacons de 50 et de 500 comprimés.

*Dickel, Dixon, Shanklin, et Dixon Jr. Psychosomatics, Ann. mars-avril 1962 p. 129 à 133.

JOHN WYETH & BROTHER (CANADA) LTD.
WINDSOR, ONTARIO

*Marque Déposée

Wyeth
AU SERVICE DE LA MÉDECINE



Ⓝ

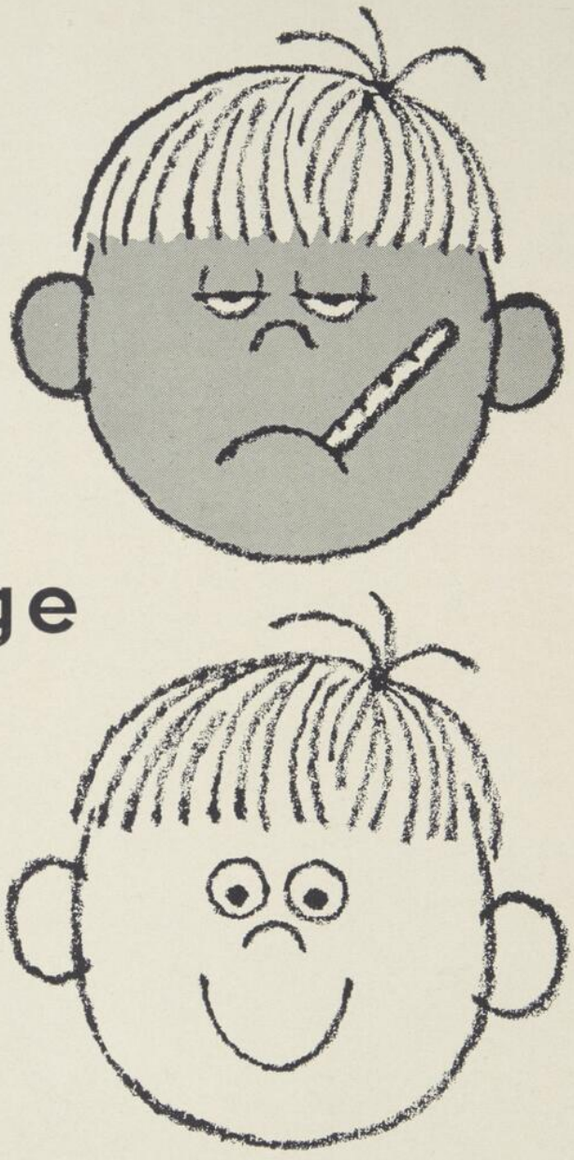
Nous présentons l'expectorant Novahistine, décongestif d'administration buccale pour votre patient bronchitique qui attend et doit obtenir un soulagement rapide. L'expectorant Novahistine non seulement produit une action décongestive et maîtrise la toux mais il facilite aussi l'expectoration du mucus épais et tenace et il soulage l'obstruction bronchique. **Pitman-Moore**, division de la Dow Chemical of Canada, Limited, Don Mills, Ontario.

Cet expectorant doit être administré avec prudence chez les personnes souffrant d'hypertension grave, de diabète sucré, d'hyperthyroïdisme ou de rétention urinaire. Avertir les patients non hospitalisés que la somnolence peut survenir. Un long traitement ininterrompu est contre-indiqué, le bitartrate de dihydrocodéinone pouvant provoquer l'assuétude.

Une cuillerée à thé de 5 ml d'expectorant Novahistine renferme: chlorhydrate de phényléphrine 10 mg, chlorhydrate de diphénylpyraline 1 mg, bitartrate de dihydrocodéinone 1.66 mg, gaïacolate de glycéryle 100 mg, chloroforme (environ) 13.5 mg, l-menthol 1 mg, (saccharose 32%).

Formule établie spécialement pour les enfants. Posologie — Enfants de 1 à 12 ans, de ½ à 1 c. à thé toutes les 4 heures; de 6 mois à 1 an, de ¼ à ½ c. à thé toutes les 4 heures. Livré en flacons de 4 oz.

le
fébrifuge



Tylenol*

acetaminophen

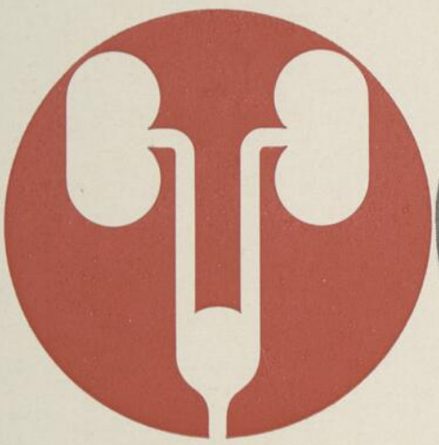
Renseignements détaillés sur demande

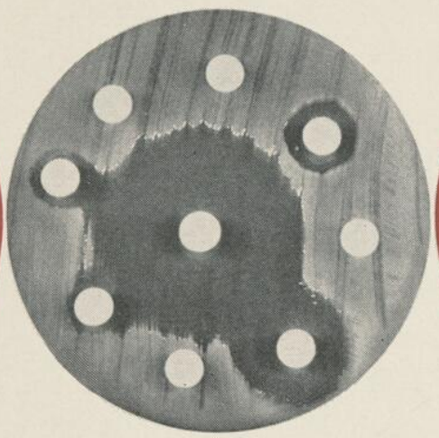
McNEIL

* Marque déposée

McNEIL LABORATORIES (CANADA) LIMITED
11 GREEN BELT DR., DON MILLS, ONT.

Spécifique contre les infections douloureuses des voies urinaires





rapide à soulager la douleur

sûr pour le contrôle de l'infection

**Uro Gantanol®
Roche**

'Uro Gantanol' est hautement efficace dans la cystite, la pyélite, la prostatite et autres infections aiguës et chroniques des voies urinaires et offre un spectre antibactérien étendu contre les pathogènes urinaires les plus courants

Un soulagement immédiat et remarquable de la sensation de brûlure, de la pollakiurie et de la dysurie

L'obtention rapide et continue des taux sanguins, tissulaires et urinaires

Une haute solubilité — d'où complications rénales improbables

Une excellente tolérance

Une posologie bi-quotidienne commode — unique parmi les antibactériens/analgésiques urinaires

Composition : 0.5 g de sulfaméthoxazol (substance active du 'Gantanol') et 100 mg de phénazopyridine HCl par comprimé. Précautions : Les précautions inhérentes à la sulfamidothérapie doivent être observées. Bien qu'on ne possède aucune évidence de tératogénèse attribuable à 'Uro Gantanol', Roche s'en tient au principe établi de ne pas prescrire de médicaments durant les trois premiers mois de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Contre-indications : Du fait qu'il contient du phénazopyridine HCl, 'Uro Gantanol' est contre-indiqué dans les cas de glomérulo-néphrite, hépatite grave, urémie, pyélonéphrite de la grossesse accompagnée de troubles gastro-intestinaux. De même que tous les sulfamides, 'Uro Gantanol' est contre-indiqué chez le prématuré et le nouveau-né durant les premières semaines de vie. Posologie : Dose initiale pour adultes, 4 comprimés ; dose d'entretien, 2 comprimés aux 12 heures ; dose initiale pour enfants jusqu'à 80 livres, 2 comprimés par 40 livres de poids ; dose d'entretien, 1 comprimé par 40 livres de poids aux 12 heures. Présentation : comprimés dragéifiés 100 et 500.
Pour des informations détaillées, veuillez s.v.p. consulter votre exemplaire du Vademecum Roche.
®Marque déposée

Uro Gantanol

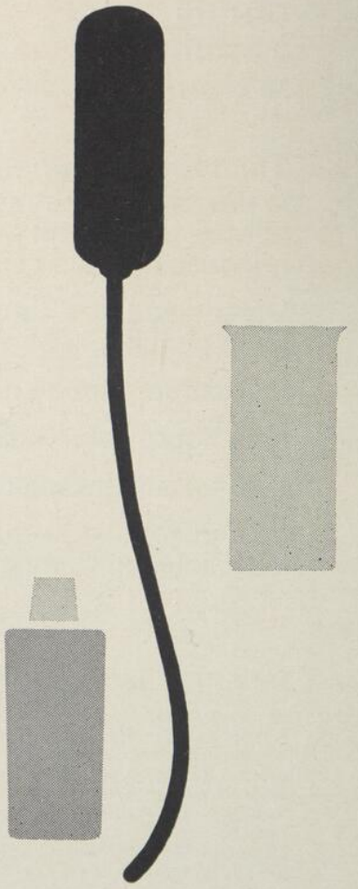
Hoffmann-La Roche Limitée, Montréal

Portabiday™

Une conception nouvelle d'hygiène féminine pour le traitement de la leucorrhée. [1,2,5]

Une technique employée en chirurgie gynécologique pour la désinfection vaginale. La solution Portabiday renferme du sulfate d'alkylamine lauryle, détergent doux et légèrement acidulé et 2% d'hexachlorophène par volume.[3,4]

Cette nouvelle méthode est bien acceptée par les patientes "Toutes celles qui ont fait l'essai de Portabiday ont été unanimes à louer sa simplicité de préparation et sa facilité d'administration ainsi que le bien-être qu'il procure" Portabiday a été employé avec succès par cinquante patientes présentant une leucorrhée non-spécifique.[5]



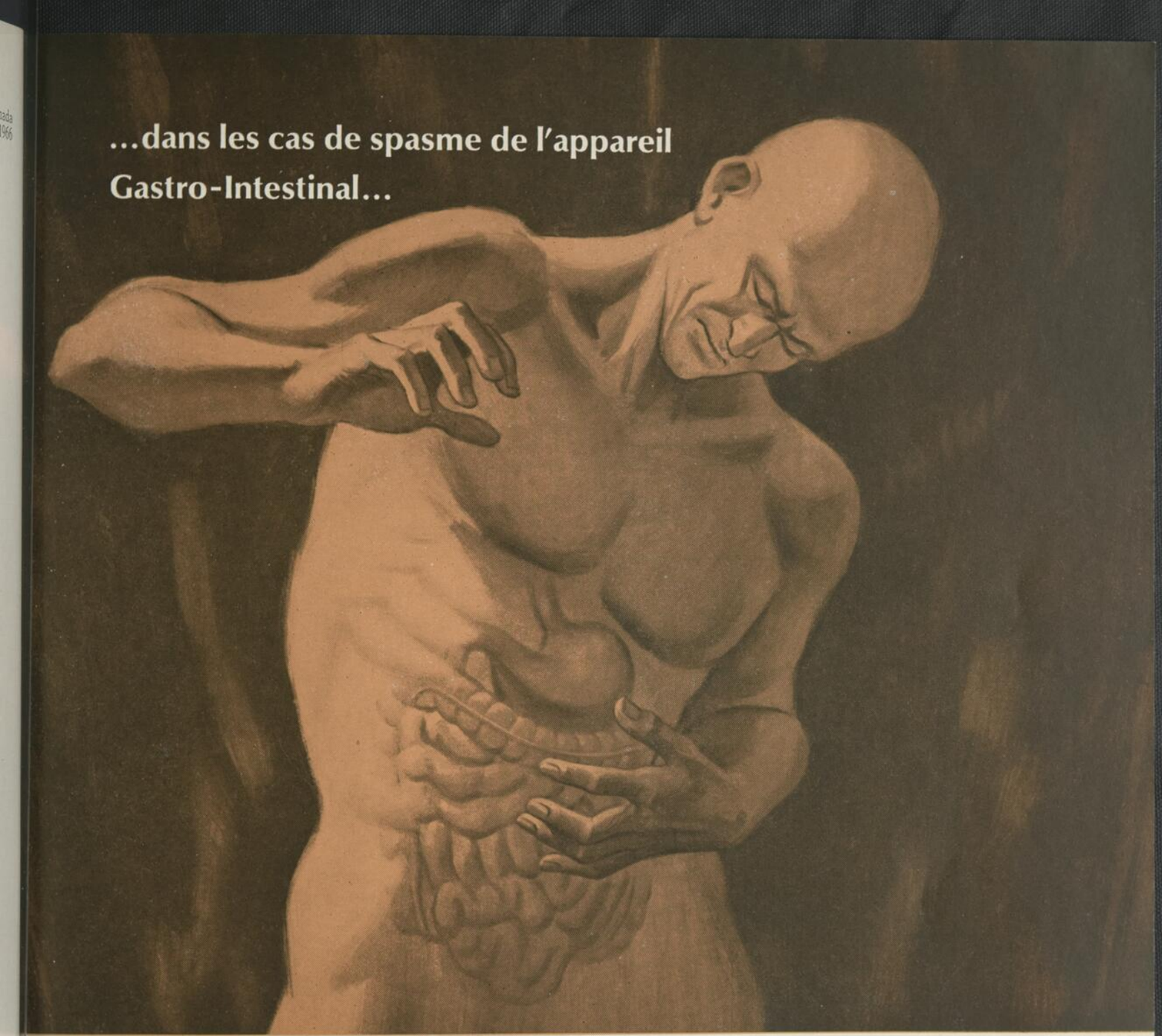
BIBLIOGRAPHIE: **1** — "*The management of physiological leucorrhea*", Thomas M. Léonard, Medical Times, Janvier 1964. **2** — "*New relief for leucorrhea*", Thomas M. Léonard, Medical Annals of the District of Columbie, Vol: XXXI, No: 9, Septembre 1962. **3** — "*The use of Hexachlorophene Soap Antisepsis for Vaginal Examination during Labor*", J. A. Ostlund, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Vol: 83, p: 1099-101, Avril 1962. **4** — "*A Clinical Bacteriologic Evaluation of Surgical antisepsis and a Plastic Drape*", Max. S. Rittenburg and Ass., Surgery Gynecology and Obstetrics, Vol: 119, 568-74, Septembre 1964. **5** — "*Conception nouvelle du traitement de la leucorrhée à domicile*", Marcel Ferron, M.D., L'Union Médicale du Canada. Tome: 95, No: 3, Mars 1966.

LA COMPAGNIE

WINLEY-MORRIS LTÉE

MONTRÉAL QUÉBEC

Le Portabiday est disponible dans toutes les pharmacies sous forme de trousse renfermant une éponge avec applicateur, un flacon de solution de 3 onces et un récipient d'aluminium pour effectuer le mélange.



Valpin®-PB assure une action spasmolytique où elle est requise!

Efficacité clinique remarquable dans une vaste gamme d'indications

Indication: Tous les spasmes viscéraux récurrents, persistants ou chroniques, dans le spasme du pylore, l'ulcère gastro-duodénal, les spasmes gastro-intestinaux associés à des troubles émotifs superficiels, l'entérocolite muco-membraneuse, l'irritabilité de l'estomac et du colon, la colite ulcéreuse, la dyscinésie biliaire et la cholécystite.

Posologie: Un comprimé ou une cuillerée à thé d'élixir, trois ou quatre fois par jour, avant les repas et au coucher.

Avertissements: A employer avec discernement dans les cas d'affections cardiovasculaires et d'obstruction organique du tractus gastro-intestinal. Cette prudence est d'ailleurs à observer dans ces cas avec tous les antispasmodiques.

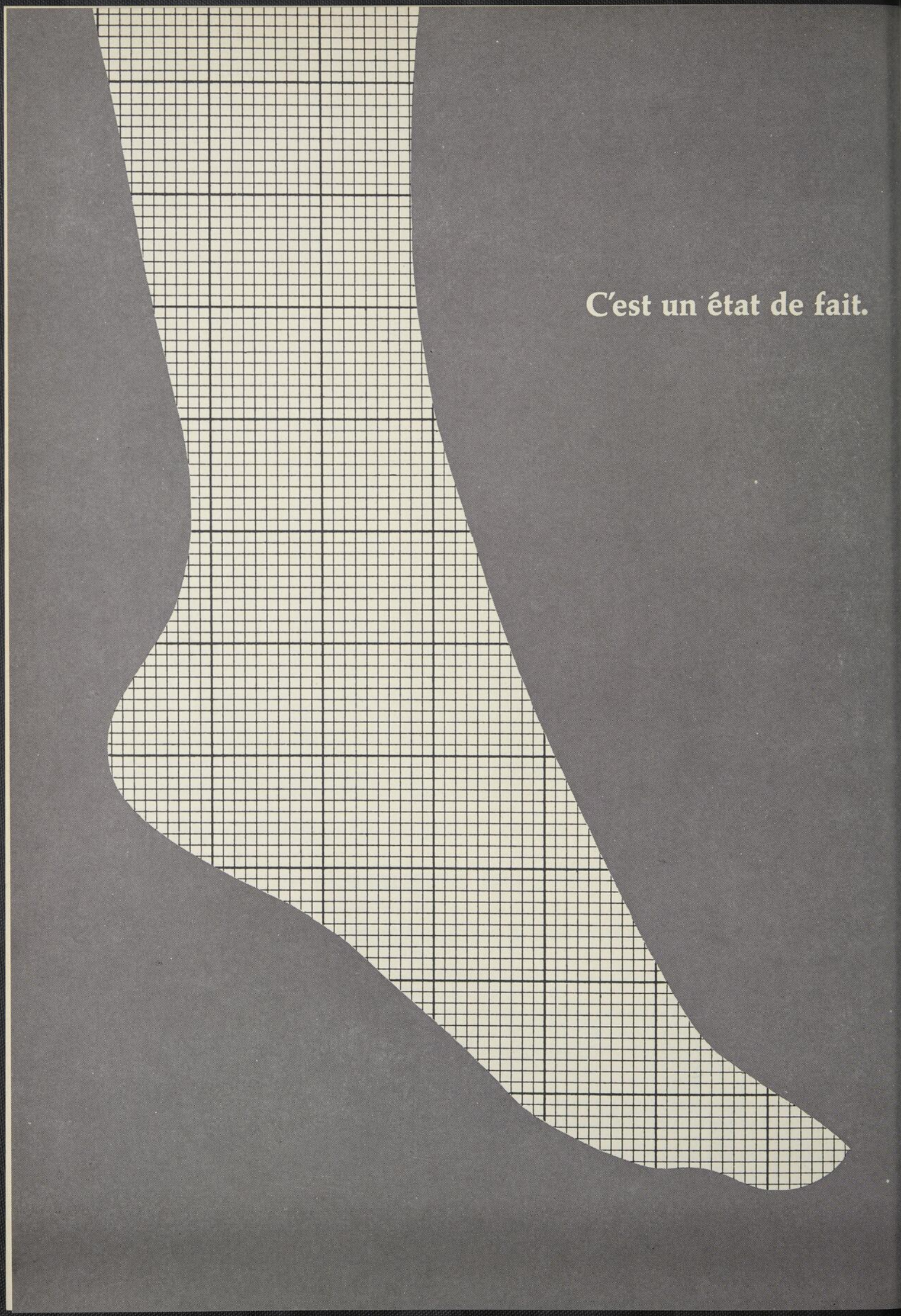
Contre-Indications: Chez les malades accusant une obstruction du col vésical, du pylore, ou encore un ulcère peptique ou duodénal avec sténose et rétention gastrique importante.

Valpin®-PB

Présentation: Un comprimé Valpin-PB jaune, sécable, ou une cuillerée à thé d'élixir rose, aromatisé aux fruits, fournit 10 mg. (de méthylbromure) d'anisotropine et 8 mg. de phénobarbital.

Autre présentation: Valpin, (2- propylpentanoyl tropinum bromure de méthyl) 10 mg. par comprimé ou cuillerée à thé.
Comprimés sécables, roses.
Elixir jaune, aromatisé au citron. **Documentation sur demande.**

Endo®
POUR ÉCHANTILLONS, ÉCRIRE À
ENDO DRUGS (CANADA) LTD., MONTREAL 15


C'est un état de fait.

...qu'il existe une vaste documentation[1] sur l'action fongistatique et fongicide des acides gras et de leurs composés ed[1] connexes

Des expériences ont prouvé avec certitude que l'acide gras de carbone 11 connu sous le nom d'acide 'UNDECYLENIC' est le fongicide le plus actif parmi les séries d'acides étudiés [2].

L'action antibactérienne de l'acide 'UNDECYLENIC' prévient le développement d'infections secondaires aux endroits atteints de lésions ouvertes fréquentes dans les cas de tinea pedis (pied d'athlète).

Desenex est le résultat de l'association judicieuse d'acide 'undecylenic' à une formule médicale efficace et pratique dans le traitement de l'infection fongoïde sous toutes ses formes.

Oui il s'agit là de faits et voici l'état des faits,
Action fongistatique de l'acide 'undecylenic'

TABLEAU I

Organisme:	Concentration* inhibitrice minimum en pourcentage:
Trichophyton interdigitale:	.004
Trichophyton purpureum:	.0015
Trichophyton violaceum:	.0025
Microsporum audouini:	.0025
Epidermophyton inguinale:	.0025
Torule sp.:	.015
Saccharomyces cerevisiae:	.01
Monilia albicans:	.007
Aspergillus niger:	.05

**Bouillon de Sabouraud au pH de 6.5 à 37°C.*

Action bactériostatique de l'acide 'undecylenic'.

TABLEAU II

Organisme:	Concentration* inhibitrice minimum en pourcentage:
Mycobacterium tuberculosis var. hominis:	.007
Staphylocoque doré:	.02
Entérocoque:	.08
Bacille metiens:	.05
Serratia marcescens:	.04
Colibacille:	.3
Bacille pyocyanique:	.3

**Bouillon de Sabouraud au pH de 6.5 à 37°C.*

Desenex

Produit de R. J. Strasenburgh Co., of Canada Limited, Toronto, Canada

Strasenburgh

BIBLIOGRAPHIE:

(1) Wyss, O. Ludwig, B. J. and Joiner, R. R.: : The Fungistatic and Fungicidal Action of Fatty Acids and Related Compounds, Arch. Biochem. 7:415 (Sept.)

(2) Shapiro, A. L. and Rothman, S.: Undecylenic Acid in the Treatment of Dermatomycosis, Arch. Dermat. & Syph. 52:166 (Sept.) 1945.

RETARDEZ LA PROGRESSION...

...de l'asthme chronique
...et de la bronchite chronique
...vers

l'emphysème
pulmonaire obstructif

par une bronchodilatation constante avec

ELIXOPHYLLIN® BUCCAL

15 cm³ contiennent 80 mg théophylline, 3cm³ d'alcool.

"Les bronchodilatateurs sont les médicaments les plus utiles" [1] contre la maladie emphysémateuse chronique prononcée.
En procurant constamment une bronchodilatation efficace, on peut réduire l'action de certaines causes de l'altération tissulaire et retarder la progression vers un emphysème intraitable.

Au cours d'une étude récente,[2] on constata que l'Elixophyllin maintient des niveaux thérapeutiques de théophylline sérique avec la posologie t.i.d. recommandée.

Pour la première fois ces niveaux sériques correspondaient, chez les mêmes malades, à une amélioration clinique marquée et à une augmentation importante de trois fonctions pulmonaires, comme l'ont démontré les épreuves de capacité minutée, de capacité vitale et de capacité respiratoire maxima.

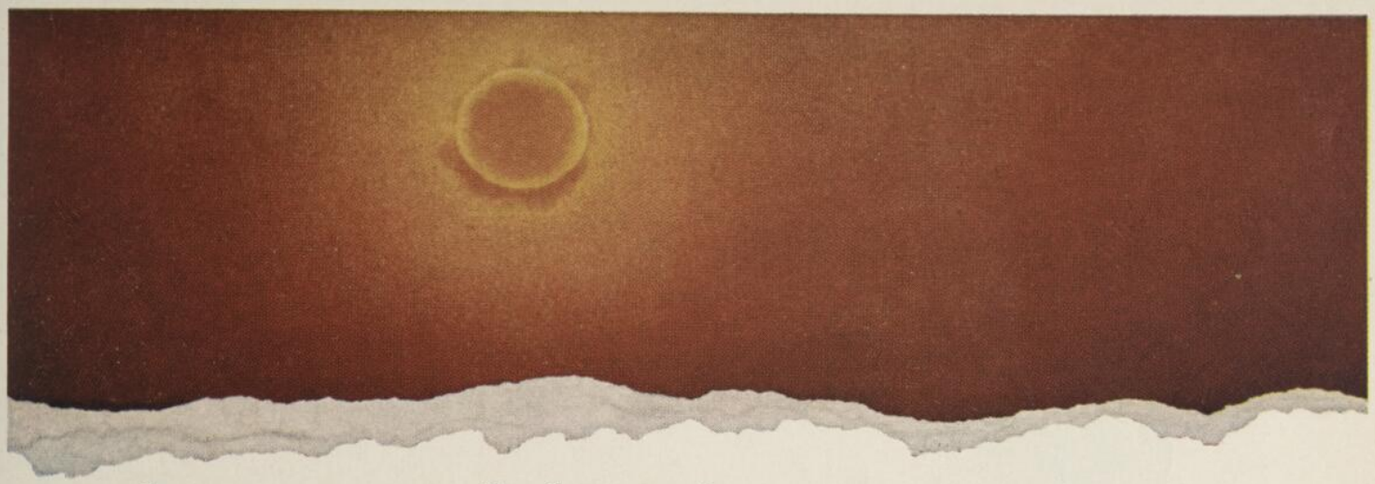
Posologie d'Elixophyllin pour une bronchodilatation soutenue.

Adultes — doses de 45 cm³ avant le petit déjeuner, à trois heures de l'après-midi et au coucher. Doses de 30 cm³ après deux jours.

Exceptionnellement bien toléré. Ne contient pas d'adrénergiques. Serait contre-indiqué en cas d'ulcère gastro-duodénal et de goutte.

1. Boren, H. G.: M. Clin. North America 43: 48 (janv.) 1959.
2. Jackson, R. H., et al.: Dis. Chest 45: 75-85 (janv.) 1964.

Sherman Laboratories Ltd.
WINDSOR, ONTARIO



un décongestif doit-il nécessairement irriter et brûler les membranes?

Pas si c'est Nafrine*

"S'il n'irrite pas, il n'agit pas". C'est ainsi que l'on a longtemps considéré les décongestifs. Mais NAFRINE n'agit pas à la manière des médicaments topiques qui l'ont précédé. Cinq à dix minutes après l'application, l'inflammation se trouve considérablement réduite, mais les membranes pharyngiennes restent humides, ce qui permet aux cils vibratiles de reprendre leur fonction. Les sinus ne sont plus obstrués et l'écoulement se fait normalement. Thérapeutiquement efficace à faible dose, NAFRINE se distingue encore par une autre propriété: la durée de son action qui peut se prolonger jusqu'à 12 heures. Deux ou trois applications par jour sont suffisantes, comparativement aux 6, 7 et 8 applications habituelles. Il n'a été signalé aucun cas de congestion en retour. NAFRINE est une solution nasale de 0.05% d'oxymétazoline HC1 qui peut être administrée sous forme de gouttes ou par vaporisation. Les effets secondaires qui pourraient éventuellement se manifester ne sont que bénins et passagers.

Précautions: Il n'a été signalé *aucun* effet sur la tension artérielle ou sur le système nerveux central; cependant, il convient d'administrer ce médicament avec prudence dans les cas d'hypertension et d'hyperthyroïdie. La solution de Nafrine à 0.05% (vaporation-gouttes) doit être administrée aux adultes et aux enfants de plus de six ans seulement. Nafrine, solution nasale (Vaporisation/gouttes) à 0.05%. Flacon de plastique compressible de 20 cc. NAFRINE, gouttes nasales pédiatriques, flacon compte-gouttes de 20 cc, en plastique compressible.

La solution nasale b.i.d. de Schering

*Marque déposée

Schering Corporation Limited,
Pointe Claire, Québec

Une seule visite... Une seule injection

Immunité contre la rougeole grâce à RUBÉOVAX*

Virus vaccin vivant et atténué contre la rougeole

Les observations cliniques et immunologiques d'une durée de plus de six ans ont démontré qu'une injection de RUBÉOVAX (virus vaccin vivant et atténué contre la rougeole) administré seul, sans globuline-gamma, constitue un moyen efficace et bien toléré de protéger les enfants contre la rougeole.

L'expérience en champ clinique repose sur l'immunisation de plus de sept millions d'enfants dont plus d'un million qui ont reçu le RUBÉOVAX seul. Et, fait à signaler, les réactions au RUBÉOVAX employé seul n'ont pas été gênantes.

Les données immunologiques recueillies pendant plus de six ans ont démontré que les taux de séroconversion que confère le RUBÉOVAX employé seul atteignent de 99 à 100 p. cent. Des observations récentes ont confirmé que le degré d'atténuation de la souche de virus utilisée dans le RUBÉOVAX est tel que les niveaux d'anticorps conférés égalent ceux qui assurent l'immunisation permanente acquise à la suite de la rougeole naturelle.

Cette protection est durable et les enfants vaccinés au RUBÉOVAX sont demeurés exempts de la rougeole même durant des épidémies survenant des années plus tard.

Si vous rencontrez au cours de votre pratique des enfants qui n'ont pas été vaccinés et qui n'ont pas eu la rougeole, vous pouvez les protéger à l'aide de cette méthode simple au cabinet de consultation: une injection de RUBÉOVAX seul . . . sans besoin d'y joindre de la globuline-gamma.

Posologie: Injection sous-cutanée de 0.5 cc dans le haut du bras.

Indication: Immunisation contre la rougeole en une seule dose des enfants âgés de neuf mois et plus.

Contre-indications: Leucémie; tuberculose active non traitée; lésion cérébrale chez les enfants âgés de moins d'un an; lymphomes et autres affections malignes généralisées; traitement actif aux corticoïdes, aux radiations, aux agents d'alcoylation ou aux antimétabolites.

Précautions: Les enfants inoculés au virus vaccin vivant et atténué sont atteints de fièvre ou d'éruption environ cinq à douze jours après la vaccination. La poussée fébrile est d'ordinaire bénigne, mais, en certains cas, elle peut parfois atteindre un degré assez élevé pour nécessiter un traitement à l'aide d'un antipyrétique selon une posologie pédiatrique. User de précaution chez les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles et chez les adultes. Différer l'emploi en présence d'affections respiratoires accompagnées de fièvre, d'infections actives, en temps d'épidémie de poliomyélite, chez des enfants ayant reçu une transfusion ou plus de 0.01 cc d'immuno-sérum-globuline par livre de poids dans les six semaines précédentes. Ce produit n'est pas recommandé pour l'immunisation des enfants âgés de moins de neuf mois et des femmes enceintes. Une idiosyncrasie aux oeufs, au poulet ou aux plumes de poulet peut se manifester.

Si le vaccin vivant contre la rougeole doit être administré à des enfants affectés de fibrose kystique, ayant des antécédents de tuberculose ou de convulsions accompagnées de fièvre ou de tout autre syndrome d'aggression physiologique, on recommande l'administration de la globuline-gamma titrée pour son contenu en anticorps antimorbilleux à raison de 0.02 cc par livre de poids.

Effets secondaires: Peuvent survenir de la fièvre, une éruption et quelques rares réactions locales de même qu'une adénopathie régionale. Sont possibles aussi des réactions graves à la protéine des oeufs ou aux injections de globuline. Une injection d'immuno-sérum-globuline peut donner lieu à une sensibilité locale et à de la rigidité musculaire.

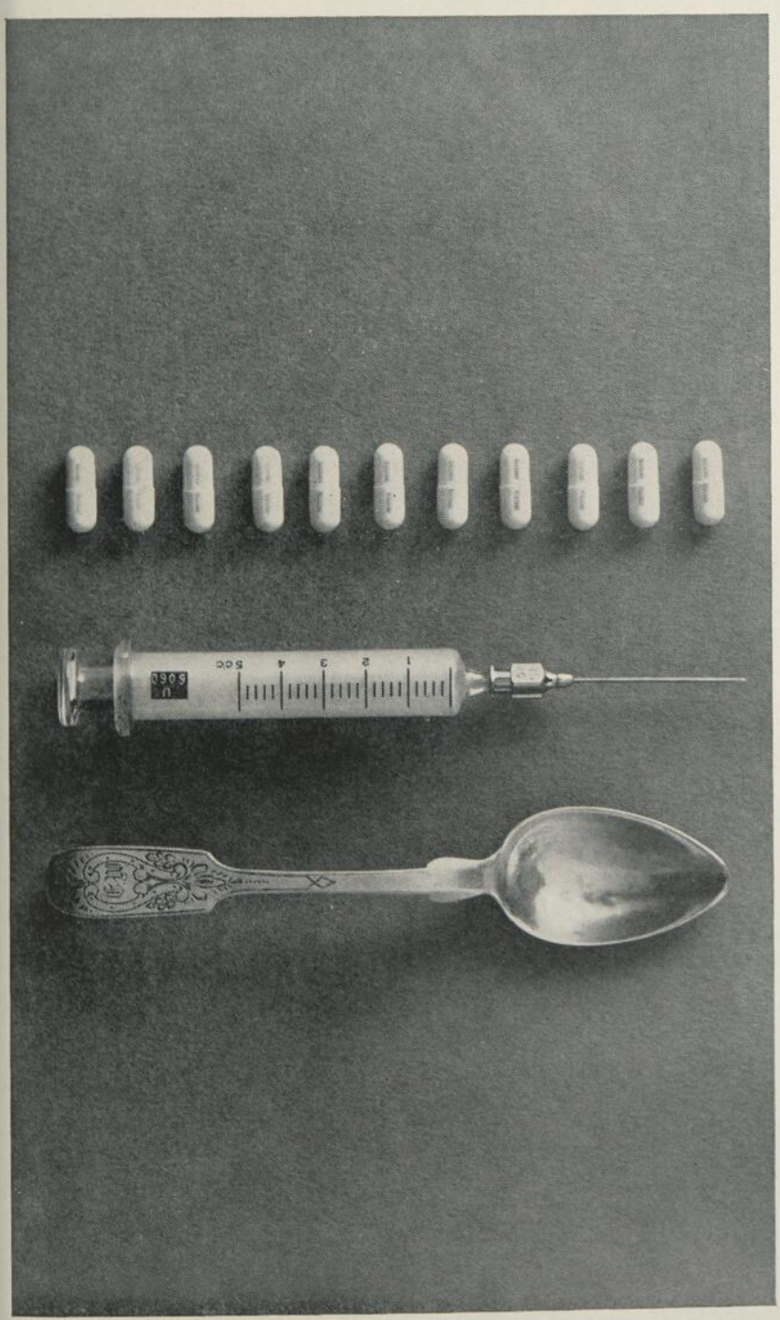
Renseignements détaillés au sujet des indications, de la posologie, des effets secondaires, des précautions et bibliographie sur demande.

Présentation: Fiole de 0.5 cc de vaccin lyophilisé accompagnée dans un emballage à part d'une ampoule de 0.7 cc de solvant stérile pour la reconstitution et d'une seringue stérile uniservice avec aiguille.
*Marque déposée

MSD MERCK SHARP & DOHME
OF CANADA LIMITED MONTRÉAL

La recherche d'aujourd'hui au service da la thérapeutique de demain

Dès que vous soupçonnez la présence du staphylo...commencez par un traitement de **PROSTAPHLINE** (OXACILLINE SODIQUE)



Trois formes posologiques pour répondre à tous les besoins—selon l'âge du patient et le degré de l'infection.

Prostaphline vous assure du traitement "anti-staphylococcique" par excellence avec le maximum de souplesse dans les dosages.

PROSTAPHLINE
CAPSULES

Administration pratique et bonne absorption. 250 mg.—flacons de 48. 500 mg.—flacons de 24.

PROSTAPHLINE
POUR INJECTION

Pour usage I.M. et I.V.—lorsque des niveaux sanguins élevés et rapides sont désirables. Fioles de 250 mg., 500 mg. et 1.5 Gm.

PROSTAPHLINE
POUR SOLUTION ORALE

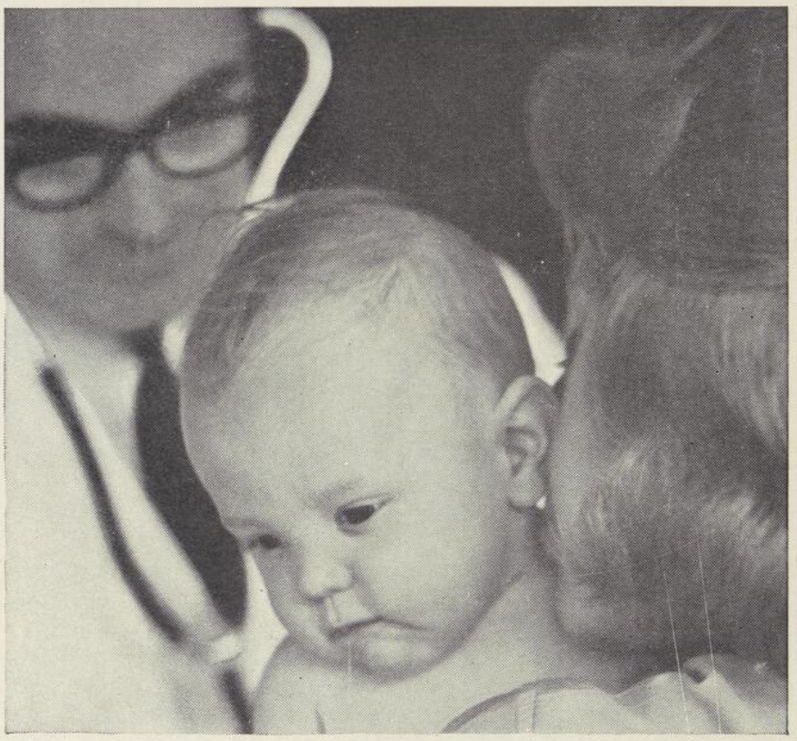
Une formule idéale pour usage pédiatrique. 250 mg./5 cc.—bouteilles de 60 cc.

SOMMAIRE THERAPEUTIQUE—BRISTOL: Voir dépliant officiel pour informations détaillées. *Efficacité*—Les expériences cliniques confirment l'efficacité de l'oxacilline sodique—une pénicilline semi-synthétique—dans le traitement des infections dues au staphylocoque, particulièrement les souches de ce dernier qui résistent à la pénicilline G. *Effets secondaires*—Quelques cas d'une légère élévation de la transaminase oxaloacétique glutamique sérique ont été notés—ce fait ne semble pas avoir de signification particulière. La possibilité d'une surinfection causée par des organismes non sensibles est toujours possible au cours des traitements. *Précautions*—Les réactions allergiques courantes à la pénicilline en général peuvent se produire. *Dose ordinaire*—Adultes: 500 mg. aux 4 à 6 heures.

BRISTOL

BRISTOL LABORATORIES OF CANADA LIMITED

Le Diagnostic: BRONCHITE
A prendre en Considération: PREMIÈRE ENFANCE



Trois raisons de prescrire:
ERYTHROCINE*

STÉARATE D'ERYTHROMYCINE
ETHYL SUCCINATE D'ERYTHROMYCINE

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

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

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

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

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

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

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

Renseignements médicaux complets fournis sur demande.

*Marque déposée

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

402Y-66F

*"Souvent, la polyphagie supplée au manque d'affection. . . .
certains individus se sentant seuls, indésirables, privés de tendresse,
substituent à l'affection les plaisirs de la table."*

—Kroger, W.S.: Am. Pract. & Digest Treat. *10:*2169 (déc.) 1959.

les capsules à désagrégation prolongée

ESKATROL* SPANSULE*

- **soulagent la tension psychique qui provoque l'hyperorexie**
- **modèrent l'appétit toute la journée avec une seule dose matinale**

Chaque capsule 'Eskatrol Spansule' renferme 15 mg de Dexedrine* (sulfate d'amphétamine dextrogyre, SK&F) et 7.5 mg de prochlorpérazine, sous forme de maléate. Vous pouvez obtenir de plus amples renseignements en consultant le *Vademecum International,* en vous adressant au représentant SK&F ou à votre pharmacien.

Smith Kline & French • Montréal 9

(La prochlorpérazine seule est présentée au Canada par Poulenc Limitée sous la marque déposée 'Stémétil'.)

*Marque déposée au Canada

EL:M16F

pour hâter la cicatrisation

l'onguent Elase® avec Chloromycetin®

L'action nettoyante de l'agent de débridement Elase associée à l'activité antibactérienne directe de Chloromycetin contribuent toutes deux à favoriser la cicatrisation rapide des lésions superficielles infectées.

Elase est une association de deux enzymes lytiques — la fibrinolysine et la désoxyribonucléase (bovines) Parke-Davis. L'onguent Elase avec Chloromycetin renferme 1 unité (Loomis) de fibrinolysine, 666 unités de désoxyribonucléase et 10 mg de Chloromycetin (chloramphénicol Parke-Davis) par gramme.

PARKE-DAVIS

PARKE DAVIS & COMPANY, LTD., MONTRÉAL 9

1866 1966 100e ANNIVERSAIRE

INDICATIONS: L'onguent Elase avec Chloromycetin peut être utilisé par voie topique dans un grand nombre de lésions superficielles lorsqu'un agent de débridement et un antibiotique topique sont indiqués à la fois: plaies chirurgicales en général, lésions ulcéreuses, brûlures du deuxième et du troisième degrés, cervicite, vaginite, épisiotomie et circoncision. APPLICATION: Application locale, suivant le mode d'emploi, au moins une fois par jour. Enlever les débris nécrosés entre chaque application. PRÉCAUTIONS: Prendre les précautions d'usage contre les réactions allergiques, particulièrement chez les personnes très sensibles aux substances d'origine bovine. A la suite d'une utilisation topique prolongée du chloramphénicol, le malade peut devenir sensible au médicament. EFFETS SECONDAIRES: Une hyperémie locale peut survenir à la suite de l'application d'Elase. PRÉSENTATION: L'onguent Elase avec Chloromycetin est présenté en tube de 30 g; des applicateurs vaginaux (V-Applicators) s'adaptent à ce tube.

Documentation détaillée fournie sur demande.

CP-908-66

À l'intention de vos **petits** malades...

Chut! Un peu de silence. Ce "petit malade" est tout un monde. C'est un homme-orchestre, la terreur du quartier, un ouragan et un mouvement perpétuel. Ce petit malade a besoin de MELLARIL EN SUSPENSION. Pourquoi ? Parce que ce produit le calmera sans entraver sa vivacité normale ni son dynamisme naturel. Le Mellaril est sans danger chez les enfants : ce fait est confirmé par une bibliographie toujours croissante. Il possède, en outre, une saveur agréable, ce qui évitera que notre diablotin ne fasse de difficultés pour prendre son médicament.

MELLARIL
thioridazine

EN SUSPENSION

pour l'enfant hyperactif

Dose d'attaque habituelle : 5-10 mg trois fois par jour. Enfants au-dessous de 5 ans, 0.5 mg à 1 mg/livre/jour.
Présentation : flacons de 8 onces — une cuillerée à thé contient 10 mg de Mellaril (thioridazine).

le bâtisseur de charpentes

Tous vos "petits malades" ont besoin de calcium. Le sirop de CALCIUM-SANDOZ favorisera chez eux une forte constitution physique et une bonne dentition. Un autre avantage : sa saveur agréable.

Le sirop de **CALCIUM-SANDOZ**

pour l'enfant en période de croissance

Dose moyenne : 1 cuillerée à thé, trois fois par jour.
Présentation : flacons de 8 onces.

coliques atroces en carrosse

L'élixir de BELLADÉNAL soulagera les plus petits de vos malades qui souffrent de coliques et crient de douleur. Du premier âge à l'adolescence, l'élixir de Belladénal est l'antispasmodique idéal dans le soulagement des coliques, des vomissements, de l'hypersécrétion, de l'énurésie et des douleurs gastro-intestinales.

L'élixir de **BELLADÉNAL**

l'antispasmodique sédatif pour les nourrissons et les enfants

Dose totale quotidienne : ½ à 4 cuillerées à thé trois ou quatre fois par jour, en doses fractionnées.
Composition : chaque cuillerée à thé (4 ml) contient 0.25 mg d'alcaloïdes lévogyres de la Belladone et 50 mg de phénobarbital.
Présentation : flacons de 4 et de 16 onces.

TOUS RENSEIGNEMENTS CONCERNANT CES PRODUITS SUR DEMANDE, OU DANS LE VADEMECUM INTERNATIONAL.

SANDOZ PHARMACEUTICALS DORVAL, P.Q.

SANDOZ

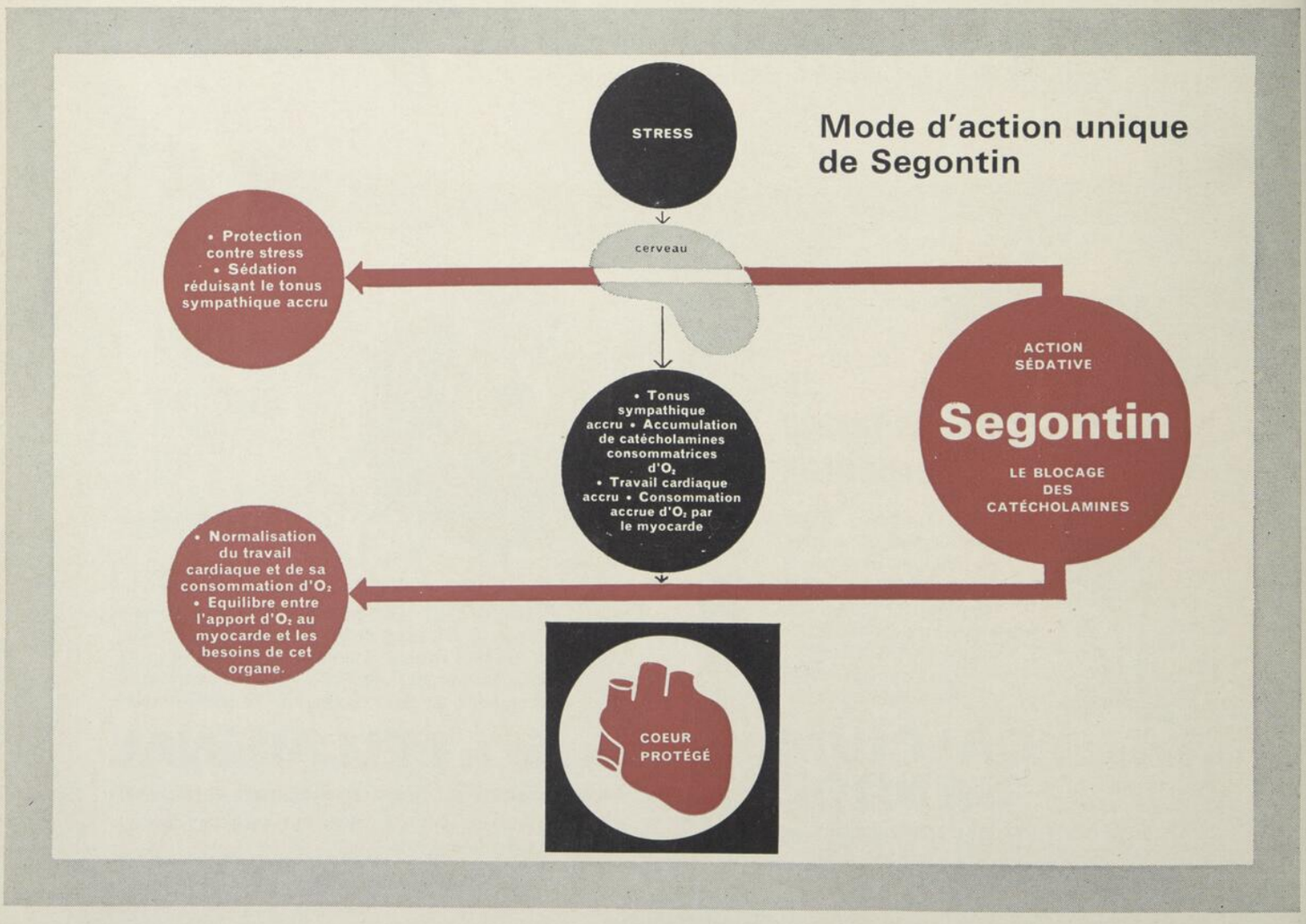
concept nouveau . . .
"le blocage des catécholamines"

Segontin®

(lactate de prénylamine)

Pour le traitement efficace de l'angine de poitrine au moyen d'une action combinée sur les causes *physiques* et *émotionnelles* de l'angine de poitrine.

Effets des catécholamines sur le myocarde. Les catécholamines (noradrénaline, adrénaline) accroissent les besoins en oxygène du myocarde, en augmentant le travail et le métabolisme cardiaques. Le surrénale et le sympathique stimulés par le stress et l'exercice libèrent les catécholamines et cette stimulation provoque la décharge de noradrénaline et d'adrénaline dans les cellules myocardiques. Ceci provoque l'accumulation dans le myocarde de "catécholamines consommatrices d'oxygène" entraînant ainsi l'angine de poitrine. **Mode d'action unique de Segontin.** Segontin agit comme un puissant agent de blocage des catécholamines, les empêchant d'atteindre les cellules du myocarde. Segontin exerce aussi une activité légèrement sédative qui soulage l'angine provoquée par les stimuli sympathiques centraux déclenchant la libération des catécholamines. Cette action combinée permet un blocage efficace des catécholamines et maintient ainsi l'équilibre normal entre l'apport d'oxygène au myocarde et les besoins de cet organe, prévenant de cette façon l'angine de poitrine. En outre, on a démontré que Segontin peut dilater les artères coronaires pourvu qu'elles soient dilatables.



Dans le cadre de son service constant à la profession médicale, Hoechst présente ses "Notes cliniques sur Segontin", revue de l'angine de poitrine et de son traitement. Détachez le dépliant du journal et gardez-le dans votre cahier de "Notes cliniques Hoechst". Vous pouvez obtenir ce cahier spécial à trois anneaux de votre représentant Hoechst.

1. Raab, W., Amer. J. Cardiology, 9: 4, 576-590, 1962.

5. L'établissement d'une circulation collatérale — certaines méthodes, croit-on, facilitent la chose, mais le rôle des médicaments à cet égard demeure indéterminé.

6. Diminution du travail du cœur — Il existe des agents qui peuvent jouer ce rôle de façon que l'approvisionnement et le besoin puissent s'équilibrer davantage.

Depuis nombre d'années, on reconnaît de façon tacite que la vasodilatation est le moyen de choix pour traiter l'angine de poitrine.

Le recours à des vaso-dilatateurs coronariens exige que les coronaires soeint en mesure de se dilater. Des travaux récents soulèvent la question: est-il possible ou non aux médicaments d'accroître le débit coronarien chez les malades atteints d'angine?

La thérapeutique actuelle vise à modifier la circulation ou à émousser la douleur; toutefois, il serait désirable de tenter d'atténuer l'insuffisance coronarienne fondamentale.

BIBLIOGRAPHIE:

Friedberg, C. K.: Cecil-Loeb Textbook of Medicine, 11e éd., Philadelphie: W. B. Saunders Company, 1963, pp. 688-689.

Friedberg, C. K.: Diseases of the Heart, 2e éd. Philadelphie: W. B. Saunders Company, 1956, pp. 476-479.

Sutnick, A. I. et Frankl, W. S.: Choice of Drugs in Angina Pectoris, Med. Clinics of N. Am., 49:1327-1328 (no 5), 1965.

Winbury, M. W.: Advances in Pharmacology, New York: Academic Press Inc., 1964, vol. 3, pp. 2-3.

Wood, P.: Diseases of the Heart and Circulation, 2e éd. Londres: Eyre Publishers, 1959, pp. 716-723.

VOL. 1, NO 5

notes cliniques sur Segontin®

'angine de poitrine – traitement'

Segontin®
(lactate de prénylamine)

Pour le traitement efficace de l'angine de poitrine au moyen d'une action combinée sur les causes physiques et émotionnelles de l'angine de poitrine.

HOECHST PHARMACEUTICALS
3400 O., RUE JEAN-TALON, MONTRÉAL 16
DIVISION DE HOECHST DU CANADA LIMITÉE

Reg 301/616

'angine de poitrine — traitement'

Le traitement de l'angine de poitrine vise avant tout à prévenir ou diminuer la fréquence des crises. La prévention des accès d'angine de poitrine dépend du traitement des maladies sous-jacentes ou qui contribuent à causer le mal, et de l'élimination ou guérison des facteurs qui déclenchent ou contribuent à déclencher le paroxysme. Il importe d'étudier en détail les circonstances précises dans lesquelles l'angine de poitrine se produit chez un malade en particulier, les divers efforts physiques associés à son travail et à ses autres formes d'activité, et les tensions émotives de ses relations personnelles.

Il est évident qu'il convient de traiter de façon appropriée les maladies qui s'y associent: arythmies, hypertension, crises cardiaques manifestes avec congestion, infections, anémie, diabète sucré, obésité et anxiété. La disparition ou la diminution des accès d'angine de poitrine peut survenir à la suite de l'élimination des foyers d'infection telle une dent malade, ou l'allègement des autres foyers somatiques de douleur auxquels irradie la douleur angineuse ou qui contribuent à élever au niveau clinique des stimuli cardiaques latents.

La plupart des malades atteints d'angine légère ou moyenne sans complication peuvent effectuer des travaux sédentaires ou des travaux manuels légers. Les angineux ont tôt fait d'apprendre à éviter les formes d'effort physique qui sont les causes les plus courantes de douleur. D'ordinaire, il est nécessaire de diminuer les distances parcourues à pied et, particulièrement, la rapidité de la marche. On doit interdire de courir après les autobus, par exemple. Il faut éviter de marcher par temps froid et se garder de toute forme soudaine et inhabituelle d'effort physique, ou encore de travail physique ardu. Au travail, il peut y avoir une ou deux formes d'activité, souvent sans caractère essentiel, qui suscitent la douleur et peuvent être évitées. A moins de pouvoir éviter les personnes ou les situations responsables du déclenchement de l'angine de poitrine, on doit s'adapter de quelque façon. Les longues heures de veille, surtout lorsqu'elles s'accompagnent d'un travail continuel sous tension, sont à proscrire. Il faut favoriser les périodes de repos au cours de la journée. Le malade doit se coucher tôt. Autant que possible, les vacances doivent être prises deux fois l'an, peut-être durant les périodes de chaleur et de froid extrêmes.

L'alitement n'est pas nécessaire d'ordinaire dans le traitement de l'angine de poitrine. Toutefois, si l'angine de poitrine survient brusquement, cela peut dénoter la présence d'une oblitération coronarienne aiguë sans infarctus du myocarde, et il est bon d'avoir alors une période d'alitement ou d'activité restreinte. Il faut appeler le médecin si la douleur dure plus de vingt minutes ou si elle se révèle différente des accès antérieurs. Le malade doit prendre certaines formes d'exercice et on doit l'encourager à favoriser sa tonicité musculaire et son bon état général.

La façon d'aborder le malade, au point de vue psychologique, est un élément important de son traitement. Bien qu'on le mette au courant de son incapacité et des modifications qui doivent en résulter dans sa façon de vivre, on doit l'assurer qu'il peut avoir une vie longue et fructueuse s'il coopère à son propre traitement. Il faut lui faire comprendre que les personnes atteintes de maladies cardiaques survivent bien souvent à d'autres dont l'avenir semblait plus prometteur, simplement parce qu'elles mènent une vie plus modérée. C'est la tâche du médecin, par son encouragement et son ingéniosité, d'apprendre au malade à considérer sa maladie avec philosophie et à accepter les modifications qui s'imposent dans son activité et sa conception de la vie.

L'alimentation doit être légère et faible en matières grasses; bien que l'hypercholestérolémie soit difficile à réprimer par de tels moyens, il y a tendance à l'inhibition des lipoprotéines macromoléculaires athérogènes. L'alcool pris modérément n'est pas nuisible; de fait, en tant que vaso-dilatateur, il peut être salutaire, bien qu'il ne prévienne pas la dépression électrocardiographique du segment S-T lors de l'effort. On ne doit fumer que 10 à 15 cigarettes par jours ou bien cesser absolument de fumer si la cigarette semble déclencher les accès. L'injection intraveineuse de bitartrate de nicotine en quantité équivalente (2 mg) à cinq bouffées de cigarette en une minute augmente la tension artérielle en moyenne de 12/8 mm de Hg, accroît le débit du cœur de 1 à 2 litres par minute, et provoque souvent de l'étourdissement ou un léger évanouissement; dans les cas d'ischémie, l'angine de poitrine est provoquée dans une proportion de 8% et l'électrocardiogramme est modifié de façon significative dans une proportion de 12% des cas (Boyle et collaborateurs, 1947). On peut prendre du café et du thé en quantité modérée. En théorie, ils ont l'avantage d'être des vaso-dilateurs coronariens, mais ils provoquent aussi de la nervosité et de l'insomnie.

La régularité des selles est particulièrement importante chez ces malades car la stase du côlon et la flatulence qui en découle peuvent souvent contribuer à déclencher les crises. On peut administrer des laxatifs bénins au besoin. Tout effort exagéré de défécation est à éviter.

Pour évaluer tout médicament, il convient de porter attention aux buts du traitement dans la maladie particulière à laquelle on l'applique. Dans le cas de l'angine de poitrine, à la lumière des connaissances actuelles, le traitement semble viser six fins fondamentales.

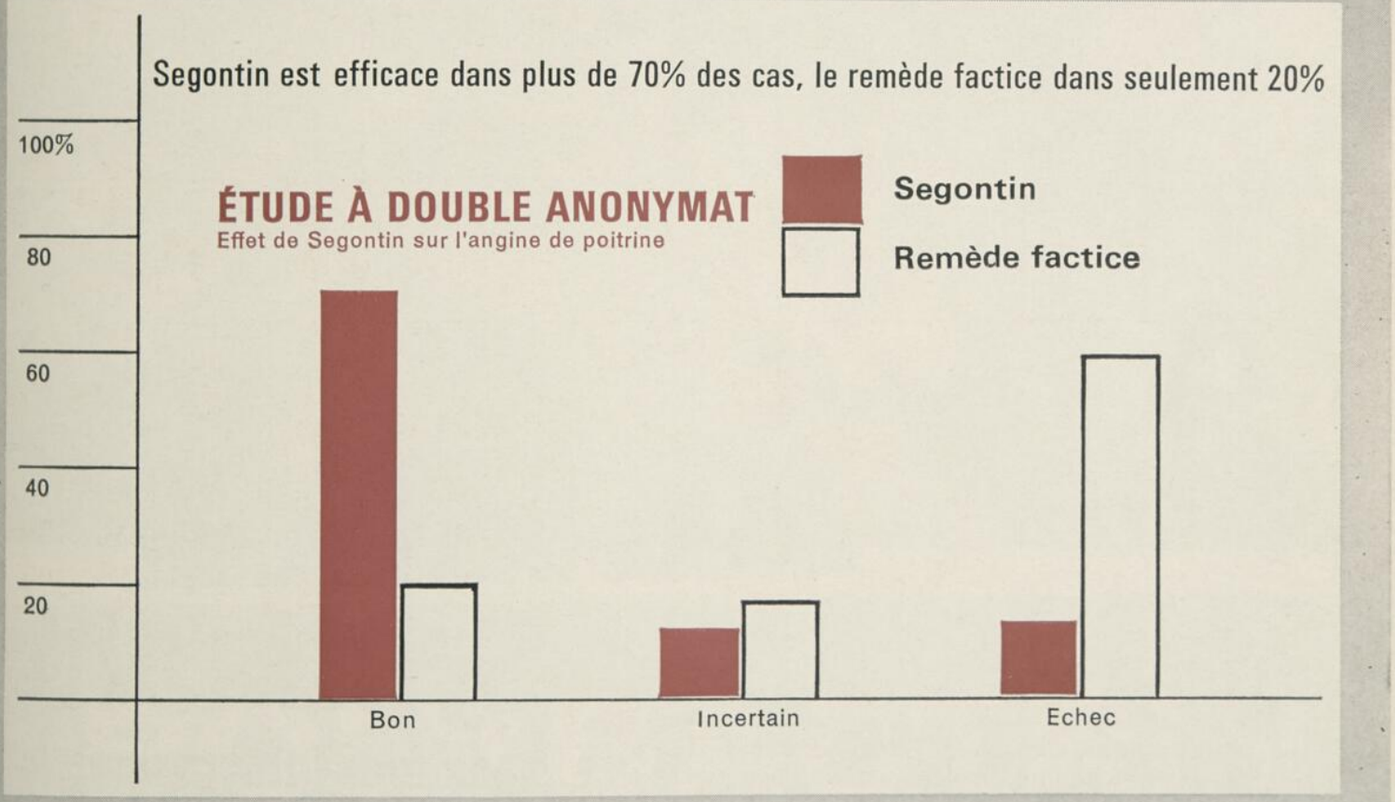
1. Prévention—nos connaissances dans ce domaine sont malheureusement rares et contradictoires. Qu'il suffise de mentionner qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun médicament ni autre moyen de traitement qui prévienne nettement l'athérosclérose des artères coronaires.
2. Rétablissement de la lumière des artères coronaires — une fois que leur lumière a été compromise, il faut la leur rendre. A cet égard, aucun succès consistant n'a été obtenu à date.
3. Soulagement de la douleur — il existe nombre de médicaments à cette fin.
4. Accroissement du débit sanguin des coronaires — Il n'est pas certain que les multiples agents qui jouent ce rôle accroissent de fait le débit aux régions où le besoin se fait sentir.

nouvelles preuves cliniques . . . étude à double anonymat

Segontin®

(lactate de prénylamine)

Les causes physiques et émotionnelles de l'angine de poitrine sont soumises à de nombreux facteurs de milieu. Aussi l'étude en jeu a-t-elle été poursuivie chez des malades externes qui poursuivaient leurs habitudes normales. On n'a pas pris de mesures générales supplémentaires comme l'interdiction absolue de fumer ou quelque protection particulière contre le froid.



Ce graphique révèle les résultats d'une étude à double anonymat avec Segontin et un remède factice chez 32 malades souffrant d'angine de poitrine.

"Les résultats de l'étude à double anonymat démontrent un effet statistiquement reconnu de Segontin"

Kappert, A., Zeitschrift für Therapie, **3**:2, 82-86, 1965.

Indications: Segontin est indiqué pour le traitement à longue échéance de l'angine de poitrine, non pour le soulagement immédiat d'une crise aiguë étant donné que des effets durables sont obtenus seulement après plusieurs jours de traitement. Le médecin pourrait trouver souhaitable de continuer le médicament habituel (nitroglycérine) durant cette phase initiale en cas de crise aiguë. **Posologie:** en général, on commence le traitement avec 60 mg (1 comprimé) 3 fois par jour jusqu'à l'apparition d'une amélioration. On peut accroître cette posologie jusqu'à 60 mg 4 fois par jour chez les malades qui ne réagissent pas au traitement dans les 7 jours. Par la suite, on doit adapter la posologie à chaque malade particulier. La dose habituelle d'entretien est de 60 mg deux fois par jour. **Effets secondaires:** Segontin est bien toléré en général même au cours de l'administration prolongée. On a rapporté occasionnellement des effets secondaires tels que nausées, vomissements ou diarrhées. Une rougeur de la face peut survenir au cours des premiers jours de traitement. On a observé de la somnolence en certains cas. On a rapporté des signes de dépression mentale à la suite de l'administration de fortes doses. On a constaté aussi des cas occasionnels d'éruption cutanée. **Précautions:** on ne doit pas administrer Segontin conjointement avec des inhibiteurs de la monoaminoxydase. Il peut potentialiser l'action des médicaments antihypertensifs d'où la nécessité d'une réduction de la posologie de l'un ou des deux agents. Comme avec tous les nouveaux médicaments, Segontin doit être administré avec prudence chez les malades ayant une fonction hépatique ou rénale défectueuse. A la suite de l'administration prolongée de fortes doses de Segontin (240 mg/jour) on a observé des altérations réversibles de la fonction hépatique chez des sujets ayant un antécédent d'ingestion chronique excessive d'alcool. On doit procéder à des évaluations régulières des fonctions hépatique et rénale et analyser le sang lorsque Segontin est administré en traitement prolongé. Les malades doivent être avertis de ne pas dépasser les limites de leur réserve coronarienne quand leur état s'améliore. **Contre-indications:** Segontin est contre-indiqué en présence d'un bloc auriculoventriculaire ou intraventriculaire grave. Les études de la reproduction chez les rats, lapins et souris n'ont pas révélé d'anomalies fœtales. Toutefois, tant que l'on n'aura pas rassemblé suffisamment de données expérimentales pour déterminer la sécurité de ce médicament chez l'être humain, Segontin ne devra pas être administré pendant la grossesse. **Présentation:** Segontin (lactate de prénylamine), est présenté en flacons de 50 et de 500 dragées. Chaque dragée rose renferme du lactate de prénylamine correspondant à 60 mg de base.

Segontin
protège le coeur.

HOECHST PHARMACEUTICALS, 3400 ouest, rue Jean-Talon, Montréal 16. • Division de Hoechst du Canada Limitée

291-6125RF

Redonnez la joie de vivre à vos patients hypothyroïdiens grâce à

SYNTHROID, sodium-lévo-thyroxine, FLINT, est de l'hormone thyroïdienne pure pour thérapie de restitution. Il est synonyme de résultats prévisibles, car son activité biologique est invariable. Standardisé au poids, SYNTHROID, sodium-lévo-thyroxine, n'est pas sujet aux caprices d'une standardisation biologique. Il n'y a pas de perte d'efficacité en cas d'entreposage prolongé. On peut prédire les résultats de façon précise . . . et on obtient les résultats prévus. La réaction du patient à la thérapie est *entièrement* mesurable par la méthode sûre du code protidique sanguin (PBI). "On ne connaît aucun avantage à l'administration de préparations à base de glande thyroïde animale au lieu de thyroxine pure. Les préparations contenant du T_3 [triiodothyronine] et du T_4 [sodium-lévo-thyroxine] en proportion présumée 'équilibrée', ne sont pas avérées plus efficaces que la thyroxine seule. Il n'y a pas d'arguments de valeur en faveur de l'administration routinière du T_3 seul de préférence au T_4, et il n'existe aucune preuve que certains patients résistants au T_4 puissent être traités au T_3. La sodium-l-thyroxine n'est pas hors de prix."* Egalement disponible: SYNTHROID, sodium-lévo-thyroxine, INJECTABLE.

*Prout, T. E.: Drug Letter of The Johns Hopkins Hospital (avril) 1965.

Synthroid®

sodium levothyroxine, FLINT

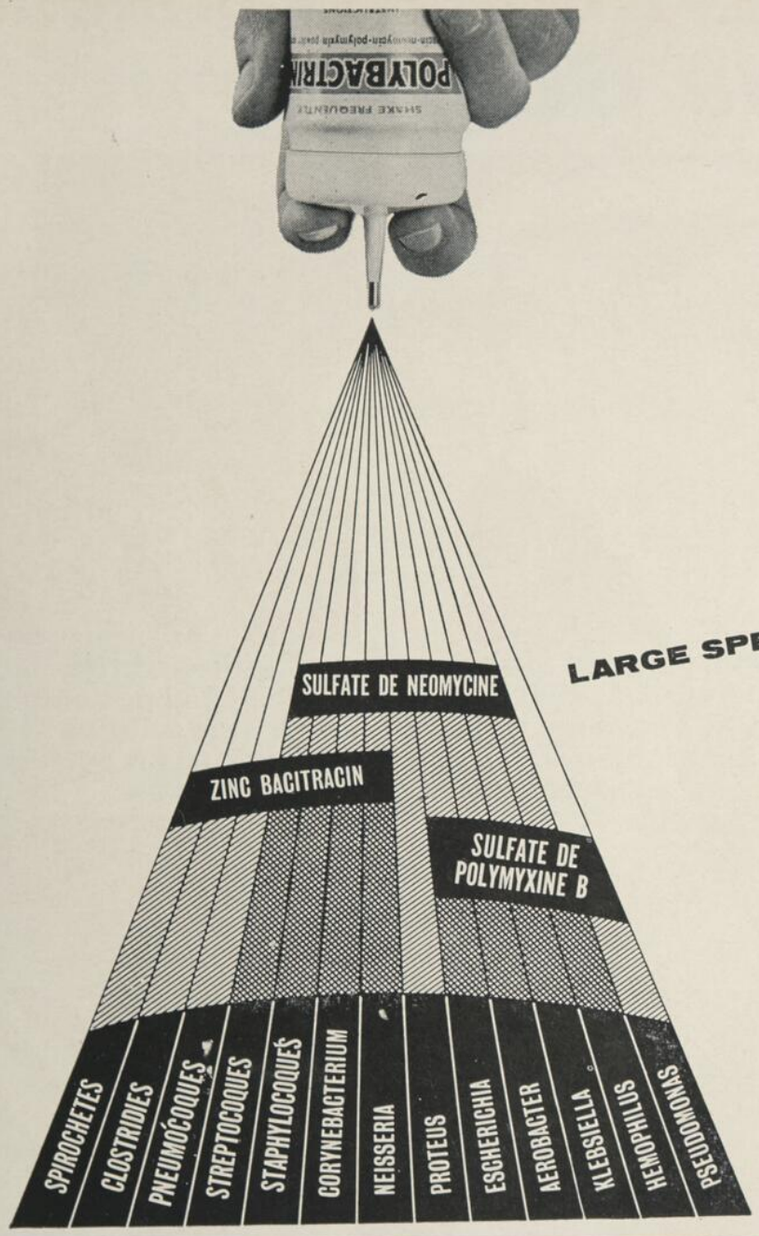
Maintenant en 6 concentrations pour une plus grande commodité posologique.

RÉSULTATS PRÉVISIBLES · ÉPROUVÉE · LA PRÉFÉRÉE HORMONE THYROÏDIENNE POUR THÉRAPIE DE RESTITUTION

Un comprimé de 0.1 mg de SYNTHROID (sodium-lévo-thyroxine) équivaut approximativement à l'efficacité de 1 gr. de thyroïde U.S.P.

FLINT LABORATORIES
DIVISION OF BAXTER LABORATORIES OF CANADA, LTD.
Alliston, Ontario

Indications: En cas d'états hypothyroïdiens. **Précautions:** De même qu'avec les autres préparations thyroïdiennes, une dose trop forte peut être une cause de diarrhée ou crampes, nervosité, tremblements, tachycardie et perte de poids continuelle. Dans ces cas, la médication doit être interrompue pendant 2 à 6 jours, et reprise ensuite à une dose moins élevée. Chez les patients atteints de diabète sucré, il faut observer scrupuleusement tout changement dans les paramètres qui sont utilisés comme guides pour la thérapie antidiabétique. **Contre-indications:** Thyrotoxicose, infarctus aigu du myocarde. **Administration et posologie:** Administrer les comprimés en une seule dose par jour, de préférence après le déjeuner. Les injections peuvent se faire par voie intraveineuse, sous forme de solutions contenant 100 mcg par ml. **Présentation:** Comprimés: rainurés et codés selon la couleur, de 0.025 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.15 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, en flacons de 100 et de 500 comprimés. Injectable: 500 mcg, sous forme lyophilisée, en fioles de 10 ml pour dose unique, avec une fiole de 5 ml de diluant.



POLYBACTRIN

FORMULE

1.5 g. de poudres

Renferme par gramme :

Sulfate de Néomycine (sous forme de base)	330 mg
Polymyxine 'B' (sous forme de sulfate)	100,000 unités
Bacitracine zincique (sel de zinc)	25,000 unités

STÉRILE

Sous pression. agent disperseur : hydrocarbures chlorofluorés

CONTENU NET 110G.

Chaque lot de Polybactrin est soumis à 7 contrôles successifs de stérilite et d'activité avant sa distribution commerciale.

Sept années d'études cliniques ont permis d'établir positivement l'efficacité de Polybactrin dans un large spectre de germes pathogènes. Le Polybactrin est donc, pour le chirurgien, un antibiotique topique sûr et puissant. C'est un agent prophylactique de routine, et un agent therapeutique courant des interventions chirurgicales.

CALMIC

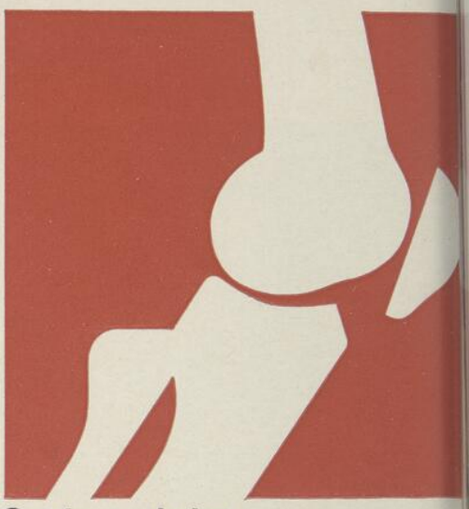
TORONTO CANADA

Succès mensurable dans l'arthrite et les troubles connexes

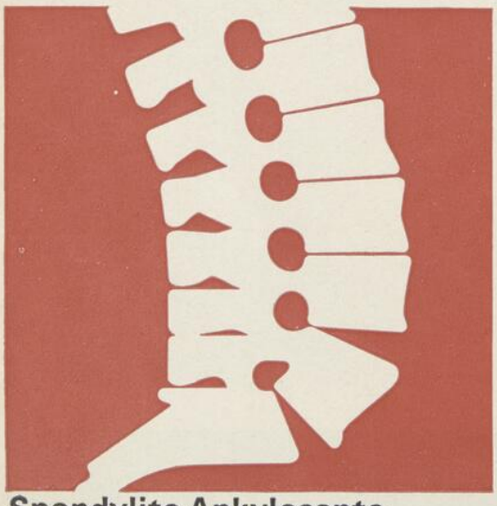
Butazolidine® Geigy

Arthrite Goutteuse Aiguë
Sur 623 patients traités à la Butazolidine®, 94% furent améliorés*

Syndrome de l'Epaule Douloureuse (Péri-arthrite)
Sur 402 patients traités à la Butazolidine®, 78% furent améliorés*

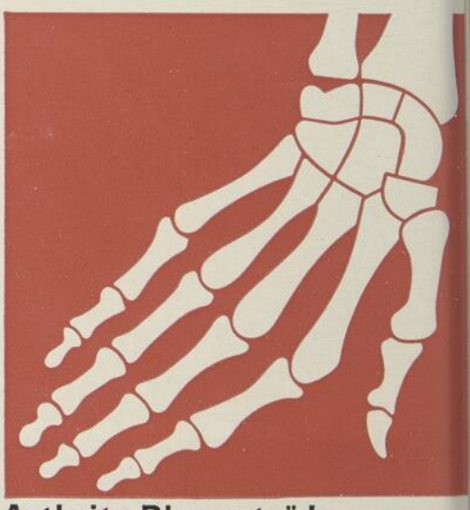


Ostéo-arthrite
Sur 1146 patients traités à la Butazolidine®, 78% furent améliorés*



Spondylite Ankylosante
Sur 374 patients traités à la Butazolidine®, 80% furent améliorés*

Thrombo-phlébite Superficielle Aiguë
Sur 1319 patients traités à la Butazolidine®, 94% furent améliorés*



Arthrite Rhumatoïde
Sur 1735 patients traités à la Butazolidine®, 64% furent améliorés*

*Estimé cumulatif du pourcentage de patients améliorés, tiré de nombreux rapports publiés.

Posologie :
La dose d'attaque recommandée est de 300 à 600 mg (3-6 dragées) par jour, fractionnée et prise avant ou après les repas ou avec un verre de lait. Une fois l'amélioration obtenue, ce qui se produit généralement en deux ou trois jours, il faut réduire promptement la posologie au minimum requis pour obtenir le soulagement. La dose d'entretien ne doit pas excéder 400 mg par jour à cause de la possibilité d'effets toxiques cumulatifs. Une posologie aussi faible que de 100 à 200 mg par jour produit souvent des résultats satisfaisants.

Contre-indications et Précautions à prendre :
La Butazolidine est contre-indiquée en présence d'oedème, de décompensation cardiaque, ou chez les sujets dont l'anamnèse révèle un ulcère peptique ou une dyscrasie sanguine. Il faut être très prudent chez les patients qui ont des antécédents d'allergie médicamenteuse, d'hypertension ou d'atteinte rénale, cardiaque ou hépatique. On doit suivre de très près les patients âgés traités à la Butazolidine ; chez les patients franchement séniles on l'omet complètement. L'emploi de la Butazolidine simultanément avec d'autres puissants agents chimiothérapeutiques n'est pas non plus recommandé.

La Butazolidine est un agent thérapeutique puissant et elle ne doit être donnée que sous une étroite surveillance médicale. Il faut faire des numérations globulaires complètes à intervalles hebdomadaires durant la phase initiale du traitement, et à intervalles de deux semaines par la suite. On doit avertir le patient de communiquer immédiatement avec son médecin dès l'apparition de fièvre, d'un mal de gorge, de lésions buccales ou de méléna.

Butazolidine®, marque de phénylbutazone : dragées à 100 mg, coloration rouge.

Butazolidine® alka, pour les patients qui présentent de l'irritabilité gastrique : capsules de coloration orange et blanche, renfermant 100 mg de Butazolidine, 100 mg d'hydroxyde d'aluminium, 150 mg de trisilicate de magnésium et 1.25 mg de bromure de méthyle d'homatropine.

Documentation et guide thérapeutique complets procurables de votre Représentant Médical Geigy ou directement ici.

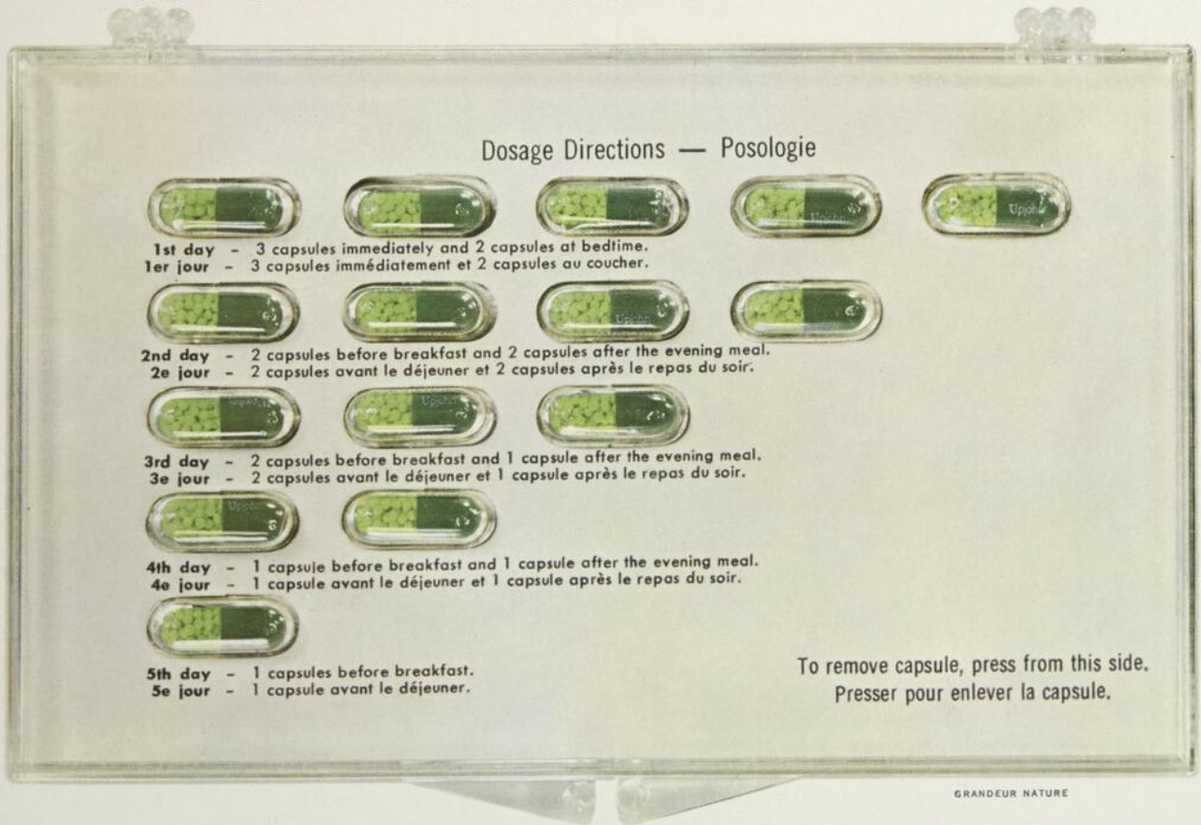
Produits Pharmaceutiques Geigy
Division de Geigy (Canada) Limited
Montréal 9, Qué.

le compte à rebours vers le
soulagement des allergies saisonnières

Medrol Medules

emballés dans le nouveau et pratique Dosepak

réglage systématique de la posologie, destiné à assurer une action anti-allergique et anti-inflammatoire énergique et de courte durée du corticoïde



GRANDEUR NATURE

Le Medrol Medules dans le Dosepak

possède les avantages suivants:

- □ Efficacité grâce à l'action médicamenteuse énergique au début
- □ Réduction des effets corticoïdes fâcheux, par diminution rapide en paliers décroissants, de la posologie
- □ Facilité de suivre la posologie

MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, MEDULES
MARQUE DE COMMERCE: DOSEPAK CF 3537-1

1er jour	5 capsules à 4 mg
2ème jour	4 capsules à 4 mg
3ème jour	3 capsules à 4 mg
4ème jour	2 capsules à 4 mg
5ème jour	1 capsule à 4 mg

Les malades qui souffrent d'allergies de vieille date peuvent avoir besoin d'une capsule à 4 mg ou davantage par jour, pendant toute la saison des pollens.

Présenté dans le pratique Dosepak, contenant quinze capsules à 4 mg de méthylprednisolone.

Autres formes:

Medrol Medules—capsules à 2 et à 4 mg de méthylprednisolone, en flacons de 30 et de 100 capsules.

Medrol en comprimés—comprimés à 2 et 4 mg de méthylprednisolone, en flacons de 30 et de 100 comprimés.

Upjohn

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO

dermatite eczématoïde infectieuse avant traitement et après 8 jours d'application de Neo-Medrol Veriderm à 0.25%

résultats supérieurs grâce à une activité thérapeutique supérieure

Medrol Veriderm / Neo-Medrol Veriderm

Chacun des composants de la formule du Medrol Veriderm et du Neo-Medrol Veriderm a été choisi parce qu'il contribue à la réalisation du but thérapeutique. Même l'excipient, Veriderm—mieux qu'un excipient ou un véhicule, contribue à atteindre cet objectif. Cette crème aux vertus variées, simulant les lipides de la peau humaine, est conçue pour améliorer la dispersion du corticoïde et assurer un meilleur contact avec les téguments. Très supérieur aux crèmes et onguents ordinaires sur le plan esthétique, le Veriderm n'est ni graisseux, ni desséchant, contribue à maintenir l'acidité normale de la peau, à un pH de 4.0 et aide à corriger les pathologies qui affectent la peau sèche.

Medrol Veriderm

Composition par gramme:
Acétate de Medrol (méthylprednisolone) 2.5 mg (0.25%) dans l'excipient Veriderm, simulant les lipides cutanés
Présenté en tubes de 5 et de 15 g

Neo-Medrol Veriderm

Composition par gramme:
Acétate de Medrol (méthylprednisolone).....2.5 mg (0.25%)
Sulfate de néomycine.....5 mg
(correspondant à 3.5 mg de néomycine base)
dans le Veriderm, excipient simulant les lipides cutanés.
Présenté en tubes de 5 et de 15 g

MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, NEO-MEDROL, VERIDERM CF 3540.1

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO

Upjohn

INTRODUCTION

L'Union Médicale du Canada est heureuse de présenter ce numéro spécial consacré à la recherche clinique effectuée dans le milieu canadien-français.

Cet aperçu veut répondre ainsi au désir des nombreux lecteurs anxieux de connaître l'activité créatrice des nôtres.

Qu'un nombre imposant de travaux de qualité puissent paraître presque au pied levé, est un témoignage positif de l'intérêt croissant que les cliniciens, voués à la recherche, portent à l'Union médicale du Canada.

Cette livraison marque une étape et démontre clairement la valeur de la rubrique "Articles originaux" et souligne l'avantage qu'il y aurait de l'alimenter à l'avenir d'une façon plus intense.

André Barbeau
Jules Hardy
Charles Lépine
Léon Tétreault

ÉDITORIAUX

LA RECHERCHE CLINIQUE

On considère parfois la recherche clinique comme une recherche de seconde zone; le Cendrillon de la recherche fondamentale. Cette attitude me paraît injuste. En effet, ces deux disciplines se complètent et leur chevauchement est essentiel aux progrès de la médecine. La recherche de base trouve son inspiration dans les inconnus de la médecine et la recherche clinique tire ses conclusions d'observations, compilations et comparaisons faites sur un matériel humain. Pendant des siècles la recherche clinique a présidé, pratiquement seule, à l'avancement de la médecine.

Mais les progrès de toutes les sciences ont petit à petit transformé la pratique médicale et ont multiplié les méthodes de diagnostic et les moyens de traitement. La médecine est devenue l'art d'intégrer toutes les ressources scientifiques pour améliorer et guérir un nombre grandissant de malades.

Mais la somme des connaissances médicales dépasse les possibilités d'assimilation d'un cerveau humain. C'est pourquoi, la médecine s'est morcelée en "spécialités" qui rétrécissent le champ de la connaissance et permettent à celui qui se limite à une spécialité d'acquérir une compréhension adéquate. Certaines spécialités disparaîtront lorsque les maladies qui leur ont donné naissance seront vaincues par les progrès de la recherche médicale, et d'autres spécialités naîtront avec la découverte de techniques nouvelles qui exigeront une formation particulière.

La spécialisation est un artifice nécessaire pour accroître le standard de sécurité et d'efficacité de la pratique médicale. Évidemment, l'écueil de la spécialisation est de connaître "beaucoup de choses sur peu" et de la non spécialisation de "ne rien connaître sur tout". Cette boutade est d'importance car l'homme est un tout non divisible et la moindre pathologie a des répercussions sur la totalité de son être psychique et physique. C'est pourquoi une connaissance globale de l'homme demeure essentielle pour pratiquer avec compétence et conscience n'importe quelle spécialité.

Chaque spécialité offre à ses médecins une gamme presque infinie de recherches cliniques. La pratique même d'une spécialité peut faire l'objet de recherches intéressantes. Ainsi, depuis vingt ans, nous avons expérimenté trois modes différents de pratique cardiologique: comme service dans un département de médecine, comme département autonome dans un hôpital général et comme hôpital cardiologique. Dans l'unité d'une seule spécialité et d'une large équipe à temps complet, nous désirons grouper toutes les disciplines susceptibles d'aider le cardiaque et la cardiologie. La recherche clinique demeure l'une de nos préoccupations majeures.

Nous devons former des spécialistes qui ont, parallèlement à leur culture humanitaire, un esprit scientifique en éveil et la volonté de l'utiliser à longueur d'année pour publier dans des revues médicales le fruit de leurs observations.

L'objet de la recherche clinique est le malade. Le matériel est abondant et facile à trouver puisque le spécialiste pratique dans un hôpital. Le chercheur clinique n'a pas toujours besoin d'une instrumentation élaborée et de locaux spacieux. A partir de l'observation d'un ou d'une série de malades, le chercheur élaborera un projet dont les buts doivent être bien définis au départ. Car le sujet d'une recherche doit être pensé avec beaucoup de rigueur pour éviter des conclusions incertaines qui reposent sur la compilation d'éléments disparates et accessoires.

A notre époque où tant de techniques nouvelles de diagnostic et de traitement sont introduites, il est essentiel que nos médecins en fassent une analyse objective afin d'évaluer leurs mérites, à court et à long terme. Il importe que nos spécialistes fassent pour

l'ensemble de nos médecins des mises au point fondées sur des observations et des compilations de malades examinés et traités dans nos propres institutions hospitalières. Les recherches cliniques sont indispensables pour évaluer ces nouveautés dont les mérites sont souvent exagérés par les agences de publicité.

Notre affiliation à l'Union Médicale du Canada depuis quinze années nous permet de constater les progrès de la recherche clinique dans nos hôpitaux. Il reste cependant que trop de "patrons" négligent d'extérioriser leur érudition et leur expérience par des écrits. Ce silence dessert notre médecine dont les mérites doivent être mieux connus chez nous et à l'étranger. La nouvelle équipe de la Faculté de Médecine saura, nous le souhaitons, infuser son enthousiasme dynamique et convaincre ses représentants hospitaliers du rôle indispensable de la recherche clinique pour la formation des jeunes médecins et pour l'évolution du rendement des services spécialisés de nos hôpitaux.

Les obstacles à vaincre sont nombreux. Ils peuvent être surmontés surtout par le travail et la volonté.

Tout chef de département et de service doit enseigner. L'une de ses fonctions essentielles est la direction et la publication de travaux cliniques exécutés par ses assistants et discutés en équipe. S'il ne donne pas l'exemple et se désintéresse de la production scientifique de son département ou service, peut-il blâmer ses subordonnés de leur carence ?

L'hôpital moderne fournit à ses membres des avantages incontestables. En retour, il doit imposer, pour le maintien de ces privilèges, un rendement scientifique facilement appréciable par la publication des travaux de son personnel. Une discipline stricte devient ainsi un stimulant efficace de recherche clinique.

Bien sûr, un médecin, un service et un hôpital peuvent se passer de recherche clinique. C'est l'obstacle principal. Dans un contexte de confort, d'individualisme, de réussite matérielle et de changement, il est plus aisé de suivre les voies de la facilité, de la clientèle et de l'effort rémunéré. Pour expliquer sa stérilité scientifique, il est facile d'invoquer une multitude de raisons: manque de temps, absence de sujets originaux, insuffisance de locaux ou d'aide matérielle, surcharge de travail clinique, incompréhension des autorités . . ., etc. Ces raisons ne tiennent pas. Il manque cette conviction que le principal bénéficiaire de la recherche clinique est celui qui la fait et la dirige. Plus que des cadres, la recherche clinique exige des médecins qui ont l'ambition, le courage et la persévérance d'œuvrer toute la vie dans l'idéal d'une médecine scientifique et de s'imposer par la qualité de leurs travaux.

Ce numéro spécial de l'Union Médicale sur la recherche marque une étape significative. L'élan est démontré. Il dépend de nous, et de nous seuls, de l'intensifier en associant tous nos talents et nos efforts dans une perspective communautaire de progrès. C'est la seule voie possible de réussite et d'éclat de la recherche médicale française sur ce continent.

PAUL DAVID,
Directeur général,
Institut de Cardiologie de Montréal.

LA RECHERCHE MÉDICALE FACE À L'ASSURANCE-SANTÉ

De nos jours plus que jamais dans le passé la recherche est à la base du progrès de l'activité humaine créatrice dans les domaines politique, économique, artistique et scientifique. On admet facilement que la recherche médicale constitue la source d'où jaillit un enseignement fructueux et constamment renouvelé, nécessaire à la formation du praticien de la médecine moderne. Il est cependant beaucoup plus difficile de convaincre les autorités responsables de loger convenablement les chercheurs et de subventionner adéquatement la recherche médicale. La situation actuelle est sensiblement meilleure dans les départements pré-cliniques de nos facultés de médecine, mais elle est plutôt précaire dans les départements cliniques de nos hôpitaux d'enseignement.

Dans les meilleures écoles de médecine, la moitié du budget est consacré à la recherche et cette tendance doit nécessairement s'accentuer dans l'avenir. Nous sommes à l'époque où on conçoit le Centre Médical comme un ensemble complexe où on étudie tous les problèmes de la Santé, de l'échelle molécualire en biochimie à celles des populations en sciences sociales et où on forme des spécialistes dans toutes ces disciplines. C'est dans un tel milieu qu'on doit former le futur médecin, l'interne et le résident, rafraîchir les connaissances des généralistes et des spécialistes et aussi former tous les auxiliaires de la santé. Dans ce contexte, l'hôpital universitaire ou étroitement affilié devient le centre d'un immense laboratoire multidisciplinaire orienté vers le diagnostic et le traitement des malades; c'est aussi l'endroit par excellence où les efforts de recherche sont dirigés particulièrement sur les mécanismes physio-pathologiques des maladies et sur l'évaluation scientifique rationnelle des nouvelles thérapeutiques par des équipes groupant des spécialistes médicaux et para-médicaux.

Nous sommes à la veille d'avoir un Service National de Santé et la recherche médicale doit devenir prépondérante, si on veut assurer l'excellence de la formation médicale et la qualité des soins donnés aux malades. On retrouve les meilleurs praticiens près des meilleurs hommes de science et ces derniers sont là où ils sont bien considérés. L'amélioration constante des soins médicaux nécessite l'utilisation de techniques de plus en plus complexes qui exigent une formation scientifique pour être appliquées. D'autre part, il y a danger que cette tendance de plus en plus scientifique de la médecine provoque une sorte de dépersonnalisation et de déshumanisation des soins médicaux; c'est là un problème profondément humain de la médecine que la psychiatrie, la psychologie et les sciences sociales doivent tenter de résoudre.

Le treize janvier dernier un mémoire, maintenant connu sous le nom de rapport Gundy, était déposé devant le premier ministre du Canada. Ce mémoire avait été préparé par la Maison Woods Gordon à l'instigation d'un homme d'affaires de Toronto, Monsieur Charles Gundy, et était appuyé par la Société Canadienne de Recherches Cliniques, le Conseil de l'Association des Écoles de Médecine du Canada, ainsi que par certains organismes bénévoles de la santé et par plusieurs centaines de scientifiques médicaux de toutes les régions du pays. Ce mémoire représente certainement l'étude la plus sérieuse de l'état actuel et des besoins futurs de la recherche médicale au Canada. D'après le rapport Gundy, il faudra 1,750,000 pieds carrés de nouveaux espaces pour la recherche médicale d'ici 1970, représentant un coût de $93,000,000. Durant la même période, le coût de l'équipement scientifique des nouveaux laboratoires atteindra de $46,000,000 à $57,000,000. Au total, le capital indispensable pour fins de construction et d'équipement scientifique sera d'environ $150,000,000 d'ici 1970. Pour ce qui est du personnel et des frais d'exploitation, le mémoire estime qu'il aurait fallu la somme de $54,000,000 pour l'année 1965-66, alors qu'on sait que la somme disponible sera un peu inférieure à la moitié de ce montant; en 1970 il faudrait arriver à près de $100,000,000.

Actuellement, le gouvernement fédéral constitue la principale source de fonds pour la recherche médicale au Canada, soit environ 75%. Les organismes fédéraux responsables sont surtout le Conseil des Recherches Médicales du Canada pour la majeure partie des fonds, le Ministère de la Santé Nationale et du Bien-être Social, le Conseil des Recherches pour la Défense et le Ministère des Anciens Combattants; le reste provient des organismes bénévoles de santé, des universités et hôpitaux eux-mêmes ainsi que du gouvernement américain par le "United States Public Health Service". Depuis deux ans il y a eu une diminution considérable dans le support financier d'origine américaine et cette diminution va encore s'accentuer dans l'avenir.

La Province de Québec a aussi commencé de s'intéresser à la recherche médicale en créant le Conseil des Recherches Médicales du Québec. L'an dernier, en 1965-66, cet organisme a distribué la modeste somme de $100,000 surtout à des jeunes chercheurs récemment revenus dans la Province pour leur permettre de démarrer en aidant à équiper leur laboratoire. La situation actuelle et les besoins futurs de la recherche médicale dans la Province de Québec n'ont pas été revisés récemment. Cependant une excellente étude comparative a été faite par le docteur Gaëtan Jasmin de l'Université de Montréal en 1963 et révélait à ce moment le retard et la situation nettement défavorable des institutions canadiennes-françaises dans le domaine de la recherche médicale. En 1963, les agences canadiennes gouvernementales et privées distribuaient la somme de $9,760,711. Les institutions de la Province de Québec, incluant McGill, recevaient $3,257,959 par comparaison avec $3,432,479 pour celles de l'Ontario. Une analyse du budget réparti entre les institutions de langue anglaise et celles de langue française, en considérant la Faculté d'Ottawa comme 50% française, démontrait que les institutions anglaises recevaient $8,359,065 par rapport à $1,394,633 pour celles de langue française; ce rapport de 1 à 6 constituait une balance très nettement défavorable aux institutions de langue française. L'Université McGill, à elle seule, recevait des agences canadiennes plus d'argent pour la recherche médicale que les Universités de Montréal et Laval combinées, soit $1,983,476 par comparaison à $1,046,026 pour Montréal et $228,457 pour Laval.

Il ne s'agit pas ici de blâmer les organismes fédéraux pour le retard du Québec dans le domaine de la recherche médicale, comme dans beaucoup d'autres; il ne faut surtout pas blâmer McGill de s'être développé en parallèle avec les grandes universités de l'Amérique du Nord; il s'agit simplement de constater une situation de fait qu'il faut corriger le plus rapidement possible en construisant les espaces nécessaires pour la recherche dans nos trois facultés de médecine et leurs hôpitaux affiliés de façon à loger convenablement les chercheurs en place, ceux qui doivent rentrer bientôt et surtout en formant ceux dont nous aurons besoin plus tard.

Le problème du financement de la recherche médicale a aussi certains aspects constitutionnels. D'après la Constitution du Canada, la recherche est du domaine fédéral alors que la santé et l'éducation sont du domaine provincial. La recherche médicale touche évidemment d'une part à la recherche en général, domaine fédéral, mais aussi à la santé et à l'éducation, domaines provinciaux. De plus, la loi régissant les ententes fédérales-provinciales de l'assurance-hospitalisation exclut la recherche sur le plan du financement. La situation tend à devenir encore plus confuse depuis quelques années. Certaines provinces, comme le Québec, subventionnent déjà directement la recherche médicale; d'autres provinces subventionnent indirectement la recherche à même les fonds de l'assurance-hospitalisation par exemple en défrayant le coût de construction, d'organisation et d'entretien des laboratoires de recherches rattachés à des unités de recherches cliniques ou de traitement spécialisé. Quoi qu'il en soit, on peut prévoir qu'à moins de changements vraiment imprévus, les organismes fédéraux vont continuer d'être la plus grande source des subventions à la recherche médicale, quant aux frais d'exploitation c'est-à-dire les traitements du personnel, l'équipement scientifique et les autres dépenses cou-

rantes. Il a été suggéré à juste titre par certains groupements politiques, que le Canada pourrait augmenter de façon considérable le support financier pour la recherche médicale à même une partie des sommes gigantesques attribuées à plus ou moins bon escient au Ministère de la Défense Nationale, suggestion à laquelle on a évidemment pas encore donné suite.

C'est dans le domaine de la construction de nouveaux laboratoires que le problème est vraiment aigu, partout au pays et surtout au Québec. Jusqu'à date le gouvernement fédéral n'a pas contribué de façon importante et le fardeau financier de la construction et de l'aménagement des laboratoires a été supporté presque exclusivement par des fonds provinciaux. Il faut souligner en passant que notre gouvernement provincial du Québec prévoit dépenser la somme d'environ $15,000,000 entre le 1er avril 1966 et le 1er juillet 1967 pour assurer les soins médicaux aux assistés sociaux. Les raisons qui ont motivé cette décision sont certainement valables et basées sur des sentiments fort louables de justice sociale. Il est cependant permis de mettre en doute les résultats à long terme de cette mesure. En effet, les soins aux assistés sociaux étaient déjà assurés en grande partie et bénévolement par les hôpitaux et les praticiens qui, l'ayant fait depuis toujours, auraient probablement pu continuer encore pendant quinze mois. Il est logique de croire qu'il eût été plus sage d'utiliser ces 15 millions de dollars à d'autres fins plus rentables pour l'avenir, visant à améliorer la qualité et la quantité des soins médicaux, soit en améliorant les facilités de nos trois écoles de médecine et de leurs hôpitaux affiliés, soit en créant une deuxième faculté de Médecine à Montréal.

On perçoit cependant certaines lueurs d'espoirs à l'horizon politique du Québec dans le domaine de la Santé. Il semble bien, du moins depuis quelque temps, que l'idée de planification et de régionalisation de la formation médicale et de la distribution des soins médicaux soit acquise. On peut donc espérer que le développement des nouvelles et même des anciennes écoles de médecine se fera suivant le concept du Centre de Santé, auquel se greffe automatiquement le concept du développement régional des hôpitaux selon des critères bien définis suivant qu'il s'agit d'un hôpital universitaire ou étroitement affilié, d'un grand hôpital urbain de service, d'un hôpital régional dans un petit centre urbain ou d'une clinique pour les soins d'urgence et les soins ordinaires d'une population éloignée.

Il est à prévoir que la recherche occupera une place de choix et sera considérée comme prioritaire dans les hôpitaux universitaires et étroitement affiliés, qui vont constituer la base fonctionnelle du Centre de Santé moderne. C'est là aussi qu'on devra retrouver un grand nombre de cliniciens-chercheurs qui pourront constamment adapter les nouvelles découvertes scientifiques au diagnostic, au traitement et à l'étude physiopathologique des maladies.

Nous ne pouvons que souhaiter pour l'avenir que la voix de plus en plus forte des médecins, des hommes de science et d'un bon nombre de citoyens éclairés soit entendue, afin que l'organisation des services de santé, de la formation et de la recherche médicale soient planifiés en tenant compte des besoins actuels et futurs et du retard, surtout dans le domaine de la construction de nouveaux laboratoires. L'avenir de la profession médicale et la santé de la population sont en jeu.

André Lanthier, f.r.c.p.(c),
Professeur agrégé, Département de Médecine,
Université de Montréal, et
Assistant senior, Service de Médecine,
Hôpital Notre-Dame.

RECHERCHE ET PÉDIATRIE

La vie médicale canadienne-française subit en ce moment un renouveau qui reflète la vitalité observée dans tout le continent nord-américain. Considérant la place importante qu'occupe la recherche dans le progrès médical contemporain, il est impérieux de préciser le rôle de la pédiatrie canadienne-française dans ce mouvement.

Les temps sont révolus où la pédiatrie s'enorgueillissait de maîtriser seulement des principes de puériculture et des connaissances précises de pathologies qui dérivaient beaucoup plus d'observations descriptives que d'une compréhension intime de mécanismes physio-pathologiques et biologiques complexes. La conception d'une pédiatrie, annexe mineure de la médecine interne, se référant à des modèles adultes pour y puiser des analogies de structure, de fonction ou de méthodologie médicale, est foncièrement dépassée aujourd'hui. C'est à partir du moment où l'on a réalisé que l'organisme de l'enfant était subordonné à des lois qui lui sont propres, sans être un modèle réduit de l'adulte, que les différentes avenues de développement de la pédiatrie ont pu être explorées avec succès.

C'est dans une optique parallèle à celle de la médecine interne que le développement de la pédiatrie a rendu nécessaire l'éclosion de multiples spécialités infantiles. Cette diversification des intérêts en pédiatrie est devenue essentielle à l'enrichissement de nos connaissances et au progrès thérapeutique.

Il subsiste encore dans l'esprit de plusieurs un certain degré de confusion quant aux relations existant entre la médecine interne et la pédiatrie. La structure actuelle de la pédiatrie moderne, de par son analogie avec celle de la médecine interne, rend la collaboration aisée mais ne doit nullement impliquer la notion d'identité ou de dépendance. Ainsi, la frontière chronologique entre l'enfance et l'âge adulte étant jusqu'à un certain point artificielle, certaines pathologies familières aux internistes vont être la conséquence ou la continuation d'états morbides amorcés durant l'enfance. Il serait par exemple, intéressant de voir se dessiner des études longitudinales portant sur les néphropathies, le diabète, les problèmes de l'adolescence et la maturation psychologique de l'individu.

Cette notion de collaboration avec d'autres disciplines serait au moins aussi fructueuse si l'on envisage le domaine de l'obstétrique. La vie de l'enfant commence évidemment avec la conception mais est également influencée par des facteurs pré-conceptionnels. On peut même envisager maintenant un programme de médecine péri-natale où les soins prénataux, nataux et post-nataux de la mère et de l'enfant seraient dispensés par une équipe d'obstétriciens, d'internistes et de pédiatres. Cette équipe serait en mesure d'assurer la continuité dans le domaine de la recherche, du traitement et de la prévention; des problèmes tels que ceux du diabète, de la prématurité, de la dysmaturité et de l'érythroblastose seraient évalués dans une optique beaucoup plus syncrétique.

La recherche fondamentale explore de plus en plus souvent dans les dernières années des problèmes spécifiquement reliés à la physiologie de l'enfant; il est d'ailleurs difficile de transposer chez l'enfant les données déjà acquises chez l'adulte. Cette orientation particulière des sciences fondamentales a d'ailleurs permis d'asseoir plus solidement les bases de la physio-pathologie infantile.

L'étude détaillée biochimique et enzymologique de plusieurs erreurs innées du métabolisme a conduit à des recherches coordonnées qui ont contribué à l'identification de nouvelles entités nosologiques, complétant ainsi la compréhension du métabolisme normal.

D'autres disciplines, telles que la génétique et la cytogénétique se sont vues fondamentalement enrichies par l'étude de problèmes pédiatriques; ainsi la cartographie des chromosomes se complète de jour en jour par l'étude de certaines maladies héréditaires. L'identification authentique du bagage chromosomique a d'ailleurs été réalisée par l'étude de matériel clinique pédiatrique.

Le drame de la thalidomide a servi à attirer l'attention sur la réactivité particulière de l'organisme fœtal et infantile à l'égard des produits pharmacologiques. Des études récentes montrent que peu de données pharmacologiques s'appliquent intégralement à l'enfance et que toute la pharmacodynamie doit être repensée dans une optique pédiatrique.

De même qu'en médecine interne, le développement de nombreuses sous-spécialités pédiatriques a permis des découvertes rejoignant souvent les aspects fondamentaux de la médecine. Ainsi l'activité coordonnée de neurologues infantiles et de spécialistes paramédicaux a rendu possible l'élaboration de schémas de développement et d'intégration neuro-psychologiques de plus en plus parfaits; le cardiologue pédiatrique se retirant des vastes problèmes explorés par le cardiologue d'adultes, intensifie ses explorations chez l'enfant et contribue à l'avancement de la physiologie, de l'embryologie et de l'hémodynamique; de vastes champs d'exploration sont ouverts à l'endocrinologiste, au néphrologue et à l'hématologiste infantiles.

L'existence d'une pédiatrie dynamique contribue non seulement à enrichir les sciences fondamentales mais encore à aborder les problèmes d'ordre social selon des normes scientifiques. L'intérêt porté, ces dernières années, à l'enfance exceptionnelle, permet de prévoir des approches multidisciplinaires à ce problème et de planifier à l'échelle gouvernementale. D'autres domaines à résonance sociale, tels que l'hygiène scolaire, la protection maternelle et infantile, la médecine préventive, sont vivifiés par la pédiatrie, en collaboration avec de multiples disciplines.

Il est facile de comprendre à quel point les progrès récents de la pédiatrie sont indissolublement liés à la notion de recherche, qu'il s'agisse de recherche dite clinique où la démarche scientifique est inséparable du matériel clinique ou de recherche dite fondamentale. Dans les deux cas, le progrès ne peut être envisagé qu'à partir de deux prémisses obligatoires; la première, un matériel clinique riche et sélectionné, le deuxième est l'insertion et le développement continu de nombreux laboratoires de recherche dans les grands centres de pédiatrie. La collaboration quotidienne, l'information réciproque entre cliniciens et chercheurs permettent non seulement d'acquérir des éléments de connaissances nouvelles mais contribuent également à maintenir un climat de rigueur scientifique absolument inséparable de la notion d'enseignement universitaire.

Nous touchons là à un point d'une importance extrême: la vivification de l'enseignement par la recherche. La considération même que l'enseignement dans un centre hospitalier universitaire s'adresse à des catégories variées telles qu'étudiants en médecine ou futurs spécialistes en pédiatrie, n'enlève rien à cette affirmation. En effet, l'enseignement, pour ne pas être magistral donc statique, doit toujours s'alimenter à des sources plus dynamiques que des éléments livresques de connaissance. La référence à des démarches intellectuelles en cours permet de saisir et d'illustrer commodément non seulement des aspects de développement ou certaines pathologies, mais encore d'inculquer de manière vivante des principes de recherche scientifique.

Nous espérons avoir souligné dans ce bref propos, plusieurs aspects importants de la pédiatrie d'aujourd'hui et de demain.

L'autonomie relative de la pédiatrie a donc permis l'éclosion de nombreuses disciplines qui abordent l'étude des problèmes propres à l'enfant. L'intensification de la recherche en pédiatrie semble donc la condition expresse d'un progrès dans cette branche majeure de la médecine et d'un enseignement vivant et toujours renouvelé.

LUC CHICOINE, F.R.C.P.(C) et
Médecin régulier, Hôpital Ste-Justine,
professeur agrégé, Université de Montréal.

GLORIA JÉLIU, F.R.C.P.(C)
Médecin régulier, Hôpital Ste-Justine,
assistant professeur, Université de Montréal.

TRAVAUX ORIGINAUX

MÉDECINE

COMPARAISON DE LA PRESSION PORTALE LIBRE ET DE LA PRESSION SUS-HÉPATIQUE BLOQUÉE DANS NEUF CAS DE CIRRHOSE

RAPPORT PRÉLIMINAIRE

André VIALLET [1], F.R.C.P.(C), Pierre LAVOIE [2], F.R.C.S.(C), F.A.C.S., André LÉGARÉ [3], Jacques BERNIER [1], F.R.C.P.(C), F.C.C.P., P. MONTGRAIN [4] et Jean-Gil JOLY [5]

Le cathétérisme sus-hépatique s'emploie dans l'évaluation de l'hypertension portale, particulièrement dans la cirrhose, depuis plus de 10 ans. Dans la cirrhose, la pression sus-hépatique bloquée (P.S.H.B.) est élevée alors que la pression sus-hépatique libre (P.S.H.L.) est plus basse (1-4). Plusieurs auteurs ont tenté de vérifier l'identité de la P.S.H.B. et de la pression portale libre (P.P.L.) dans cette maladie avec des résultats variables et difficiles à interpréter à cause de conditions expérimentales différentes dans les diverses études (5-8). Cependant, tous les chercheurs s'entendent pour reconnaître une corrélation assez bonne entre ces deux paramètres hémodynamiques dans la cirrhose (5-8), ce qui s'expliquerait par la formation d'un bloc post-sinusoïdal (9) ou para-sinusoïdal (10).

Récemment, Storti et ses collaborateurs comparèrent la P.P.L. et la P.S.H.B. chez les sujets normaux en pratiquant une porto-manométrie par cathétérisme ombilico-portal (11). Ils trouvèrent la P.P.L. légèrement supérieure à la P.S.H.B.

Notre équipe pratique le cathétérisme portal per-ombilical depuis plus d'un an (12-14), et des études hémodynamiques et biochimiques sont en cours. Le présent travail concerne nos résultats préliminaires obtenus chez huit cirrhotiques, évalués par cathétérisme combiné ombilico-portal et sus-hépatique et chez un neuvième documenté par cathétérisme iléo-portal.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Entre le 12 octobre 1965 et le 7 mars 1966, vingt-et-un cathétérismes combinés ombilico-portaux et sus-hépatiques

[1] Département de Médecine de l'Hôpital Saint-Luc et de l'Université de Montréal.
[2] Département de Chirurgie de l'Hôpital Saint-Luc et de l'Université de Montréal.
[3] Département de Radiologie de l'Hôpital Saint-Luc et de l'Université de Montréal.
[4] Résident en médecine, Hôpital Saint-Luc.
[5] Assistant-résident en médecine, Hôpital Saint-Luc.

TABLEAU I

ÉPREUVES BIOLOGIQUES CHEZ NEUF CIRRHOTIQUES AYANT EU UN CATHÉTÉRISME COMBINÉ PORTAL ET SUS-HÉPATIQUE

No	Bilirubine mg%			S.G.O.T.	S.G.P.T.	Phosphatases alcalines unités Bodansky	B.S.P. % après 45 min.	Cholestérol mg%	Protéines gm%			Prothrombine %
	Totale	Conjugée	Non conjugée						Totale	Albumine	Globulines	
1	1.05	0.45	0.6	52	44	1.84	4	90	7	3.67	3.33	62
2	0.55	0.27	0.28	78	23	2.3	30	172	7.3	3.87	3.43	76
3	1.45	0.75	0.70	44	42	13.5	4	150	6.5	1.43	5.07	66
4	2.65	1.47	1.18	130	130	3.81	—	105	7.74	2.86	4.88	53
5	0.10	0.07	0.03	90	30	2.24	7.25	200	7.92	4.21	3.71	85
6	0.45	0.22	0.23	99	30	2.75	10	150	7.51	3.75	3.76	62
7	0.5	0.15	0.35	82	35	1.93	13	220	6.1	2.8	3.3	85
8	1.35	0.5	0.85	89	59	3.29	12	185	7.86	4.07	3.79	100
9	0.70	0.35	0.35	40	15	3.52	19	115	7.65	3.21	4.44	57

TABLEAU II

RÉSULTATS DU CATHÉTÉRISME COMBINÉ PORTAL ET SUS-HÉPATIQUE CHEZ NEUF CIRRHOTIQUES
PRESSIONS EN mm Hg

(Abréviations: P.V.C.I., pression veine cave inférieure; P.S.H.B., pression sus-hépatique bloquée; P.S.H.L., pression sus-hépatique libre; P.P.L., pression portale libre)

No	Type de cirrhose	Biopsie hépatique	Laparoscopie	Position du cathéter portal	Pressions				Gradients	
					P.V.C.I.	P.S.H.B.	P.S.H.L.	P.P.L.	P.S.H.B. — P.S.H.L.	P.P.L. — P.S.H.B.
1	Alcoolique	1	+	Tronc portal	—	16	6	16	10	0
2	Alcoolique	1	+	Veine ombilicale [6]	2	12	2	10	10	—2
3	Alcoolique	3	+	Branche gauche veine porte	9	27	8.5	27	18.5	0
4	Alcoolique	1	+	Branche gauche veine porte	11	28	15	28.5	13	0.5
5	Alcoolique	1	—	Tronc portal	—	13.5	8	13.5	5.5	0
6	Post-nécrotique	1	—	Tronc portal	—	30	10	26.5	20	—3.5
7	Alcoolique	1	—	Tronc portal	15	28	17	28.5	11	0.5
8	Post-nécrotique	1	+	Tronc portal	7.5-10	18	9	17.5	9	—0.5
9	Alcoolique	1	—	Tronc portal [7]	4-12	22	2	23	20	1
				Moyenne =		21.6		21.2		
				S =		± 6.927		± 7.04		

Corrélation entre P.S.H.B. et P.P.L.: r = 0.837

[6] Le cathéter est resté à la jonction ombilico-portale.
[7] Le cathéter a été mis en position par voie iléo-portale.

ont été pratiqués, chez des malades porteurs d'une affection hépatique et/ou pancréatique, dont huit cirrhotiques. Un autre (cas No 9) subit un cathétérisme iléo-portal, lors d'une laparotomie, sous anesthésie épidurale, après échec d'une tentative de cathétérisme ombilical. Dans chaque cas, l'impression clinique a été préalablement documentée par un bilan biologique (Tableau I) et au moins une ponction-biopsie du foie à l'aiguille; dans cinq cas (No 1-4, 8) il y eut une laparoscopie pratiquée. Tous ces malades étaient compensés sur le plan clinique et biologique, sauf un (No 4), qui présentait un léger ictère.

La technique employée pour le cathétérisme ombilico-portal est décrite ailleurs (13-14). On pratique la dissection du ligament rond sous anesthésie locale et/ou épidurale. Le cathéter a été placé dans le tronc portal 6 fois, dans la branche gauche de la veine porte 2 fois, et resta à la jonction ombilico-portale une fois (Tableau II).

Une hépato-portographie rétrograde a été réussie dans cinq cas (No 1, 5-8) avec découverte de varices œsophagiennes chez trois malades (No 1, 6, 7) (Fig. 1). Dans les quatre autres cas (No 2-4, 9), une simple hépatographie a été obtenue.

Fig. 1 — Hépato-portographie rétrograde (cas No 7). Le cathéter portal est localisé dans le tronc portal et il y a présence de varices œsophagiennes.

Le cathétérisme sus-hépatique est pratiqué selon une méthode décrite par d'autres (2, 15). La technique est réalisée le matin, dans les vingt-quatre heures qui suivent la canulation portale. Le malade à jeun a reçu une pré-

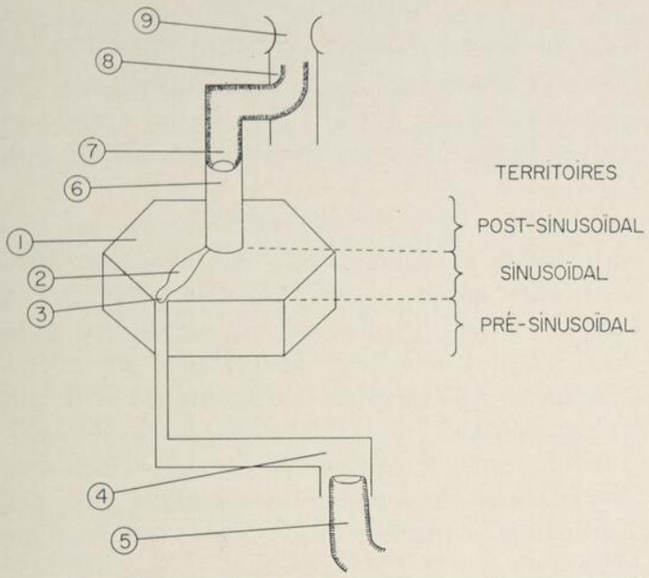


Fig. 2 — Schéma des territoires veineux hépatiques: 1) Lobule hépatique; 2) Sinusoïde; 3) veinule de l'espace porte; 4) veine porte; 5) cathéter portal libre; 6) veine sus-hépatique; 7) cathéter sus-hépatique bloqué; 8) veine cave inférieure; 9) jonction auriculo-cave.

médication (mépéridine 100 mgm). Une veine du pli du coude droit, généralement la basilique, est disséquée et un cathéter Cournand (No 8 ou No 9) est introduit sous contrôle vidéoscopique jusque dans la veine cave inférieure. On enregistre la pression de la veine cave inférieure (P.V.C.I.), puis on introduit le cathéter dans l'une des veines sus-hépatiques majeures du lobe droit. Le cathéter est alors avancé jusqu'à ce qu'il bloque pour enregistrement de la pression sus-hépatique bloquée (P.S.H.B.) (Fig. 2). Ensuite, le cathéter est retiré de la position bloquée en position libre pour mesure de la pression sus-hépatique libre (P.S.H.L.).

Laissant le cathéter sus-hépatique en position libre, la pression portale libre (P.P.L.) est alors enregistrée (Fig. 2). Puis, la P.S.H.B. est de nouveau mesurée.

Un seul système d'enregistrement électro-manométrique sert à la mesure des paramètres, obtenus à quelques secondes d'intervalle. Ce système consiste en un "transducer" Statham P23 AA, placé à 5 cm sous l'angle de Louis, un Physioscope Lexington (modèle A-100) et une table d'enregistrement Texas Oscilloriter.

RÉSULTATS

Les pressions obtenues sont consignées au Tableau II. Dans tous les cas il existe un gradient de pression positif entre la P.S.H.B. et la P.S.H.L., gradient caractéristique de la cirrhose (1-4). Dans deux cas (nos 8 et 9), il existe une hypertension dans la veine cave inférieure distale par sténose incomplète de la veine cave inférieure dans sa région sous-diaphragmatique rétro-hépatique, sténose documentée par une cavographie dans un cas (no 9). Pareille anomalie a déjà été décrite dans la cirrhose (16, 17).

Chez sept des neuf malades, le gradient entre la P.P.L. et la P.S.H.B. est égal ou inférieur à 1 mmHg. Dans le cas no 2, le cathéter est resté à la jonction ombilico-portale ce qui laisse douter de l'exactitude de la valeur enregistrée. Enfin, dans un cas (no 6), le gradient P.P.L.-P.S.H.B. est à — 3.5 mmHg; ces pressions ont été vérifiées chacune à trois reprises toujours avec le même résultat.

La moyenne arithmétique de la P.S.H.B. est de 21.6 mmHg ($S = \pm 6.927$), celle de la P.P.L. de 21.2 mmHg ($S = \pm 7.04$). La corrélation entre ces deux valeurs est hautement significative ($r = 0.837$) (Fig. 3).

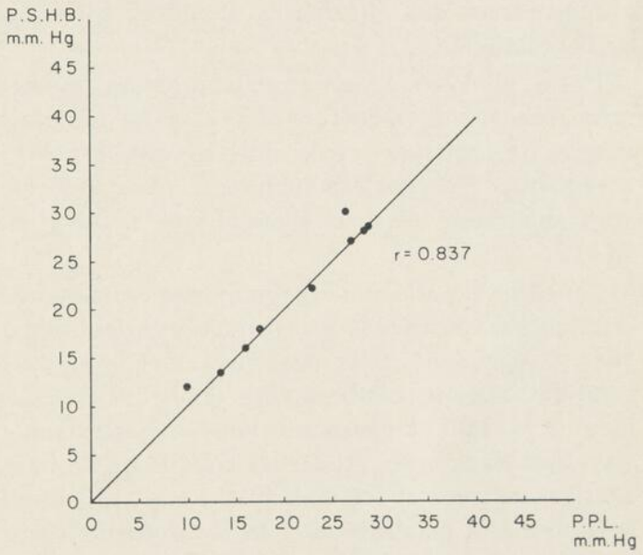


Fig. 3 — Comparaison entre la pression sus-hépatique bloquée (P.S.H.B.) et la pression portale libre (P.P.L.) chez neuf cirrhotiques. La corrélation entre ces deux pressions est hautement significative ($r = 0.837$).

DISCUSSION

Plusieurs auteurs ont comparé la P.S.H.B. et la P.P.L. chez l'animal. Chez sept chiens, Friedman et Weiner décrirent respectivement une valeur moyenne de 13 cm d'eau pour la P.P.L. et de 14.3 cm d'eau pour la P.S.H.B. (18). De même Taylor et Myers, lors de dix-huit expériences réalisées chez dix chats, ont trouvé la moyenne de la P.S.H.B. à 8.6 mmHg et la moyenne de la P.P.L. à 8.0 mmHg, différence statistiquement non-significative (19).

Chez l'homme, Paton et collaborateurs ont comparé mais non simultanément la P.S.H.B. avec la P.P.L., au cours d'intervention chirurgicale chez quatre malades et trouvèrent des valeurs comparables avec un écart maximum de 1.1 mmHg (5). Puis, Welch et collaborateurs comparèrent la

P.S.H.B. et la P.P.L. simultanément lors d'une laparotomie chez six sujets normaux et quatre malades porteurs d'une hépatopathie. Ils trouvèrent une corrélation linéaire statistiquement valable (6). La même année, Cohn et collaborateurs enregistrèrent la P.S.H.B. et la P.P.L. chez cinq cirrhotiques trouvant des valeurs comparables (7).

En 1955, l'équipe de T. B. Reynolds réalisa chez dix cirrhotiques une étude comparative de ces mêmes pressions prises simultanément à la salle d'opération; la P.S.H.B. était en moyenne inférieure de 20% à la P.P.L. Toutefois, chez neuf autres cirrhotiques étudiés dans des conditions expérimentales moins favorables, les mêmes auteurs enregistrèrent des différences moindres entre ces deux pressions (8).

Enfin, en 1966, Storti et collaborateurs rapportèrent chez cinq sujets normaux, sans toutefois donner de précisions ni de chiffres, que la P.P.L. enregistrée par porto-manométrie per-ombilicale était supérieure de 1 à 4 mmHg à la P.S.H.B. (11).

Les résultats préliminaires rapportés dans la présente étude confirment les travaux antérieurs déjà cités. Cependant, tous ces travaux (5-8), sauf celui de Storti et collaborateurs (11), ont été réalisés à la salle d'opération lors de laparotomie alors que dans notre étude, les conditions de base sont rencontrées et les malades ne sont soumis ni à l'anesthésie générale ni à la laparotomie (sauf pour le cas no 9). Ceci expliquerait peut-être la similitude plus parfaite entre la P.S.H.B. et la P.P.L. rencontrée dans le présent travail.

D'autres méthodes ont été proposées pour mesurer la pression portale de façon indirecte dont la pression intra-hépatique à l'aiguille (20) et la pression intra-splénique (P.I.S.) par splénomanométrie (4, 21, 22). Ces méthodes, surtout la P.I.S., ont servi comme paramètre hémodynamique à plusieurs auteurs dans leurs études physiologiques.

Ainsi, se basant sur l'étude comparative de la pression intra-splénique avec la P.S.H.B., Leevy a ébauché une explication physiopathologique de l'hypertension portale dans la cirrhose (23). En effet, dans cinquante-six cas, il trouve une P.I.S. sensiblement égale à la P.S.H.B. mais avec un écart possible de ± 10 mmHg (23); dans ces cas, le bloc intra-hépatique serait "para-sinusoïdal" par compression physique des sinusoïdes lors des remaniements structuraux de la cirrhose (10, 23). Dans un deuxième groupe de six cas, la P.I.S. est largement inférieure à la P.S.H.B. et il invoque alors la présence de "Shunt" spontanés décomprimant le système portal extra-hépatique. Enfin, chez un troisième groupe de huit malades, la P.I.S. est très supérieure à la P.S.H.B. ce qui s'expliquerait par l'existence d'un bloc "pré-sinusoïdal" (10, 23).

De même, Léger et ses collaborateurs, en étudiant trente cirrhotiques ont noté des écarts très importants entre la P.S.H.B. et la P.I.S., la P.S.H.B. étant le plus souvent supérieure à la P.I.S. Ayant démontré la présence de microthromboses des veinules sus-hépatiques et notant un parallélisme entre l'élévation de la P.S.H.B. et la fréquence de ces thromboses, ils concluent que l'hypertension capillaire intra-hépatique n'est pas identique à l'hypertension portale extra-hépatique (24).

Ces dernières hypothèses sont intéressantes mais sont basées sur des valeurs de P.I.S. considérées alors comme très proche de la P.P.L. Cette identité entre la P.I.S. et la P.P.L. n'est au mieux qu'approximative (21, 22) et pour certains, la P.I.S. ne représente pas une mesure physiologique fiable (25). Si l'identité de la P.S.H.B. et de la P.P.L. dans la cirrhose se confirme, il faudra reviser plusieurs de ces hypothèses physiopathologiques. Toutefois, il existe indubitablement de très rares cas de cirrhose avec hypertension portale et P.S.H.B. normale (2, 4), ce qui témoignerait d'un bloc présinusoïdal (4, 10).

Résumé

Les auteurs rapportent leurs résultats hémodynamiques chez neuf cirrhotiques étudiés dans des conditions de base par cathétérisme combiné portal et sus-hépatiqe. La similitude entre la pression sus-hépatique bloquée (P.S.H.B.) et la pression portale libre (P.P.L.) est notée ($r = 0.837$).

Certains travaux antérieurs sont présentés et discutés et les auteurs concluent que si l'identité de la P.S.H.B. et de la P.P.L. se confirme, plusieurs hypothèses sur la physiopathologie de l'hypertension portale dans la cirrhose devront être revisées.

Summary

Nine cases of cirrhosis of the liver have been studied by supra-hepatic and portal catheterization under basal conditions. Wedged supra-hepatic venous pressure (W.H.V.P.) is similar to free portal pressure (F.P.P.) ($r = 0.837$).

Previous litterature is briefly reviewed and discussed. It is concluded that if this identity between W.H.V.P. and F.P.P. is confirmed, many previous hypotheses concerning the physiopathology of portal hypertension in cirrhosis will have to be revised.

REMERCIEMENTS

Les auteurs désirent remercier Mlle Rolande Théberge, i.l., et Mme Vincent Passelande, T.R.M., pour leur assistance dans la réalisation de ce travail.

Ils désirent également remercier le docteur Camille Dufault pour son assistance dans la préparation des statistiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. KROOK, H.: Circulatory studies in liver cirrhosis. *Acta Med. Scand.*, suppl. 318, 1956.
2. REYNOLDS, T. B.; REDEKER, A. G. et GELLER, H. M.: Wedged hepatic venous pressure *AM. J. Med.*, **22**: 341-350, 1957.
3. BELLI, L.; GALMARINI, D. et DI FRANCESCO, V.: La Flebografia Epatica. Ed. Minerva Medica, 1961.
4. BENHAMOU, J.-P.; GIROND, C.; GUILLEMOT, R.; NICOLLO, F.; TRICOT, R.; LEGER, L. et FAUVERT, R.: Etudes sur l'hémodynamique porto-hépatique. VI. Pressions auriculaire droite, cave inférieure, sus-hépatique libre, sus-hépatique bloquée et intra-splénique au cours des cirrhoses. *Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol.*, **7**: 397-405, 1962.
5. PATON, A.; REYNOLDS, T. B. et SHERLOCK, S.: Assessment of portal venous hypertension by catheterization of hepatic vein. *Lancet*, **1**: 918-921, 1953.
6. WELCH, G. E.; EMMETT, R.; CRAIGHEAD, C. C.; HOEFFLER, G.; BROWNE, D. C. et ROSEN, I.: Simultaneous pressure measurements in the hepatic veinule and portal venous system in man. *Am. J. Med. Sc.*, **228**: 643-645, 1954.
7. COHN, R.; ORDWAY, G. et ELLIS, E.: Relation of portal venous pressure to occluded hepatic venous pressure. *Arch. Surg.*, **69**: 853-857, 1954.
8. REYNOLDS, T. B.; BALFOUR, D. C. Jr.; LEVINSON, D. C.; MIKKELSEN, W. P. et PATTISON, A. C.: Comparison of wedged hepatic vein pressure with portal vein pressure in human subjects with cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, **34**: 213-218, 1955.
9. BENHAMOU, J.-P.: Classification physiopathologique des syndromes d'hypertension portale. *Path. Biol.*, **9**: 1305, 1961.
10. LEEVY, C. M.; CHERRICK, G. R. et DAVIDSON, C. S.: Portal hypertension. *New Eng. J. Med.*, **262**: 397-403, 1960.
11. STORTI, E.; LUSVARGHI, E.; LENZI, M.; GIBERTINI, G.; TORRICELLI, A.; ZAMBARDA, E.; PRATI, P. L.; FONTANA, G.; RIVI, A. et MONTANARI, C.: Le cathétérisme portal. Porto-manométrie et porto-hépatographie trans-ombilicale: remarques physio-pathologiques et cliniques. *Presse Méd.*, **74**: 207-121, 1966.
12. DUBUC, F.; VIALLET, A.; LAVOIE, P. et CHARBONNEAU, P.-E.: La veine ombilicale comme accès à la veine porte. *L'Union Méd. Canada*, **94**: 1194-1196, 1965.
13. LAVOIE, P. et VIALLET, A.: Une voie nouvelle d'accès à la veine porte: la veine ombilicale. *J. Canad. Chir.*, **8**: 428-434, 1965.
14. LAVOIE, P.; JACOB, M.; LEDUC, J.; LEGARE, A. et VIALLET, A.: The umbilico-portal approach for the study of splanchnic circulation: Technical, Radiological and Hemodynamic considerations. Soumis au *J. Canad. Chir.*
15. LEEVY, C. M. et GLIEDMAN, M. L.: Practical and research value of hepatic-vein catheterization. *New Eng. J. Med.*, **258**: 696-700, 1958.
16. WINKLER, K.; TYGSTRUP, N. et HANSEN, A. T.: Increased abdomino-thoracic venous pressure gradients in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*, **38**: 914-918, 1960.
17. PETERSEN, O.; TYGSTRUP, N. et WINKLER, K.: Roentgen examination of the inferior vena cava in chronic hepatic disease. *Acta Radiol.*, **55**: 97-102, 1961.
18. FRIEDMAN, E. W. et WEINER, R. S.: Estimation of hepatic sinusoid pressure by means of venous catheters and estimation of portal pressure by hepatic vein catheterization. *Am. J. Physiol.*, **165**: 527-531, 1951.
19. TAYLOR, W. J. et MYERS, J. D.: Occlusive hepatic venous catheterization in the study of the normal liver, cirrhosis of the liver and noncirrhotic portal hypertension. *Circulation*, **13**: 368-380, 1956.
20. ARNER, O.; HAGBERG, S.; SELDINGER, S. I. et SUNDBLAD, R.: Measurement of portal pressure by percutaneous transhepatic puncture. *Acta Chir. Scand.*, **130**: 206-212, 1965.
21. ATKINSON, M. et SHERLOCK, S.: Intrasplenic pressure as an index of portal venous pressure. *Lancet*, **1**: 1325-1327, 1954.
22. CANTER, J. W.; ROSENTHAL, W. S. et BARONOFSKY, I. D.: The interrelationship of wedged hepatic vein pressure, intrasplenic pressure and intra-abdominal pressure. *J. Lab. Clin. Med.*, **54**: 756-762, 1959.
23. LEEVY, C. M.: Clinical aspects of the hepatic circulation. *Gastroenterology*, **48**: 790-804, 1965.
24. LEGER, L.; MOUKTAR, M. et LEMAIGRE, G.: Hémodynamique des cirrhoses. *Presse Méd.*, **72**: 3349-3354, 1964.
25. ARNER, O. et FERNSTROM, I.: Intrasplenic pressure as an index of portal venous pressure. *Acta Chir. Scand.*, **120**: 244-250, 1960.

NÉCESSITÉ DE LA TECHNIQUE À DOUBLE INSU DANS L'ÉVALUATION CLINIQUE DES MÉDICAMENTS

Albert NANTEL [1] et Léon TÉTREAULT [2]

Nul ne peut contester l'importance des facteurs subjectifs qui influencent tout acte thérapeutique. Ces facteurs de variation qui peuvent modifier considérablement l'issu de la thérapie originent autant du patient et du thérapeute que du traitement. Lorsque celui-ci consiste en un médicament, nous savons tous que même sa présentation peut jouer un rôle important. Il est donc nécessaire, lorsque l'on veut faire l'évaluation clinique d'un médicament, de chercher à contrôler le plus grand nombre possible de facteurs de variation.

La technique dite à double insu ("double blind") est un moyen utile pour assurer l'objectivité des mesures puisque ni le patient ni le thérapeute ne connaissent la nature du médicament administré, celui-ci ayant été codifié auparavant. Il faut de plus associer à cette technique d'autres mesures de contrôle comme: 1) l'attribution des traitements aux patients selon les lois du hasard; 2) l'analyse statistique des résultats; 3) la comparaison du nouveau médicament avec un médicament standard et/ou un placebo. L'emploi du placebo nécessite de façon presque absolue celui de la technique à double insu. Par lui-même, le placebo possède non seulement des effets thérapeutiques importants (1-3) mais aussi des effets toxiques de nature et d'intensité très variables (4).

Il nous a donc semblé utile de tenter de démontrer aux étudiants en médecine, à l'occasion du programme d'enseignement de pharmacologie, l'importance de l'utilisation de la technique à double insu dans l'évaluation d'un médicament chez l'homme. Dans ce but, une expérience mettant en évidence l'influence de la technique à double insu sur la fréquence d'apparition des effets secondaires à la suite d'administration de nitroglycérine ou de placebo leur fut proposée. La nitroglycérine fut utilisée à cause des nombreux effets secondaires qu'elle provoque et de l'innocuité de ceux-ci aux doses utilisées. Nous avons inclus dans cette étude des observations sur les effets objectifs des médicaments; tension artérielle (T.A.) et fréquence cardiaque (F.C.) afin de voir s'ils peuvent eux aussi subir l'influence de l'élément subjectif.

[1] Chargé d'enseignement, Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal. Boursier de la Fondation Canadienne pour l'Avancement des Sciences Thérapeutiques.

[2] M.Sc., F.C.P.C., assistant professeur, Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

MÉTHODES

Le travail fut effectué dans le contexte de l'enseignement de la pharmacologie aux étudiants sous-gradués de la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal. Sur 116 étudiants de deuxième année, 52 volontaires ont participé à l'expérience. Devait être exclus, tout sujet souffrant d'allergie, de migraine, de glaucôme, d'une affection cardio-vasculaire ou actuellement sous traitement médical. La leçon théorique traitant des médicaments du système cardio-vasculaire et de leurs effets secondaires leur avait été donnée auparavant. Le plan expérimental ne leur fut communiqué que le matin de l'expérience. Les 52 volontaires furent répartis en 13 blocs de 4 étudiants. A l'intérieur des blocs, ils étaient appariés quant au sexe, au poids et à l'âge. Dans chaque bloc, chacun des sujets recevait un numéro d'ordre. A chacun des 4 sujets de chaque bloc était attribué, selon une table de nombres aléatoires, une enveloppe contenant: 1) Nitroglycérine 0.6 mg par voie sub-linguale: la nature du produit y était inscrite; 2) Placebo par voie sub-linguale: la nature du produit y était inscrite; 3) Nitroglycérine 0.6 mg par voie sub-linguale; 4) Placebo par voie sub-linguale. Les médicaments dont la nature n'était pas inscrite sur l'enveloppe ne pouvaient être identifiés que par une lettre de code et étaient d'apparence identique. Chacun des traitements fut administré à 13 sujets. Ils s'agissait donc de deux expérience réalisées simultanément sur les effets secondaires produits par la nitroglycérine et le placebo et qui ne différaient que par l'utilisation de la méthode à double insu dans un cas et non dans l'autre.

Dans un premier temps, les étudiants, non informés de la nature du médicament qui leur était attribué, procédaient à l'expérience, leurs confrères servant d'observateurs. Les rôles étaient intervertis dans un deuxième temps. A 9:00 heures a.m., le sujet devait être couché. Sa T.A. et sa F.C. furent notées. Prise du médicament à 9:05 heures, puis enregistrement de la T.A. et de la F.C. aux deux minutes pour dix minutes et aux cinq minutes pour vingt minutes. De plus, tous les effets secondaires rapportés spontanément par le sujet durant cette période furent notés. A 10:00 heures a.m., la même procédure fut suivie par deux autres groupes, les premiers servant maintenant d'observateurs. Les résultats étaient inscrits sur des feuilles spéciales distribuées à cet effet.

Des analyses de variance furent utilisées dans l'évaluation des données quantitatives (T.A. et F.C.). Les valeurs qualitatives (effets secondaires) furent analysées par la méthtode du χ^2 avec correction de Yates.

RÉSULTATS

Deux types de réponses aux médicaments sont observés:

1) une réponse objective: la variation de la F.C. et celle de la T.A. systolique et diastolique;

2) une réponse subjective: les effets secondaires notés spontanément par le sujet.

TABLEAU I

RÉPONSES OBJECTIVES MAXIMALES MOYENNES

Effet des M. avec et sans technique à double insu

Paramètres observés			*Double insu*			*Sans double insu*			p
			Placebo	Nitro	Différence (P - N)	Placebo	Nitro	Différence (P - N)	
T.A. (mmHg)	Systolique	↘	8.3	9.9	— 1.6	8.6	13.8	— 5.2	< .05
		↗	3.8	3.0	+ 0.8	1.5	3.5	— 2.0	n.s.
	Diastolique	↘	10.2	7.0	+ 3.2	6.5	9.5	— 3.0	n.s.
		↗	5.4	7.2	— 1.8	3.7	7.8	— 4.1	n.s.
Fréquence (pulsation/minute)		↘	11.8	10.5	+ 1.3	6.2	9.9	— 3.7	n.s.
		↗	2.4	4.8	— 2.4	2.9	8.1	— 5.2	< .01

A) *Réponses objectives*

Dans aucun cas, une différence significative entre les blocs ne peut être décelée. Si l'on compare les réponses objectives maximales moyennes aux médicaments avec ou sans technique à double insu, on note qu'il n'y a une différence statistiquement significative qu'entre deux paramètres observés: la diminution de la T.A. systolique et l'accélération de la F.C. (Tableau I).

1 — *Diminution de la T.A. systolique.* L'analyse de variance met en évidence une différence statistique ($p < .05$) entre les divers traitements (Tableau II). Des comparaisons deux à deux nous permettent ensuite de préciser l'origine de cette différence. L'ensemble des sujets traités par le placebo montre une chute de T.A. systolique moins grande que ceux traités par la nitroglycérine ($p < .05$) et cette différence est significative entre les sujets traités sans la technique à double insu ($p < .05$) mais elle est non significative quand les sujets connaissent le traitement qu'ils reçoivent.

2 — *Accélération de la fréquence cardiaque.* Nous observons les mêmes résultats que pour la diminution de la T.A. systolique mais à un degré

TABLEAU II

EFFET DES DIVERS TRAITEMENTS SUR LA DIMINUTION DE T.A. SYSTOLIQUE

Source de variation	Σx^2	D.L.	S^2	F	p
Blocs	371.8	12	30.9	1.2	n.s.
Traitements	245.7	3	81.9	2.9	< .05
$(P_1 + P)$ vs $(N_1 + N)$	148.9	1	148.9	5.4	< .05
$(P_1 + N_1)$ vs $(P + N)$	56.1	1	56.1	2.0	n.s.
P_1 vs N_1	16.9	1	16.9	0.6	n.s.
P vs N	172.7	1	172.7	6.3	< .05
Erreur expérimentale	987.3	36	27.4		
Total	1,604.8	51			

P_1 = Placebo double insu.
P = Placebo sans double insu.
N_1 = Nitro double insu.
N = Nitro sans double insu.

TABLEAU III

EFFET DES DIVERS TRAITEMENTS SUR L'AUGMENTATION DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE

Source de variation	Σx^2	D.L.	S^2	F	p
Blocs	385.4	12	32.1	1.8	n.s.
Traitements	257.7	3	85.9	4.8	$< .01$
$(P_1 + P)$ vs $(N_1 + N)$	184.7	1	184.7	10.4	$< .01$
$(P_1 + N_1)$ vs $(P + N)$	48.1	1	48.1	2.7	n.s.
P_1 vs N_1	36.9	1	36.9	2.1	n.s.
P vs N	172.7	1	172.7	9.7	$< .01$
Erreur expérimentale	641.8	36	17.8		
Total	1,284.9	51			

de signification plus grand (Tableau III). Encore ici, la comparaison entre les sujets traités par le placebo et ceux traités par la nitroglycérine sans la technique à double insu est responsable de la différence observée pour l'ensemble des traitements.

B) *Réponse subjective*

On note que lorsque la technique à double insu n'est pas utilisée, aucun des sujets (0%) ne présente d'effets secondaires au placebo, alors que tous ceux traités par la nitroglycérine (100%) en présentent. Lorsque la technique à double insu est mise en vigueur, 7,6% des sujets répondent au placebo et 53.8% à la nitroglycérine (Tableau IV). Chez les sujets soumis à la technique à double insu, une différence significative ($p < .05$) a pu être décelée entre les traitements avec placebo ou nitroglycérine (Tableau V). Par contre, cette différence est encore plus marquée, si l'on n'utilise pas de technique à double insu ($p < 0.001$). Enfin, il se produit significativement plus d'effets secondaires ($p < .02$) lorsque les sujets sont avertis qu'ils reçoivent de la nitroglycérine.

DISCUSSION

Il ressort donc de ce travail que le seul fait de savoir qune l'absorption de nitroglycérine peut provoquer une baisse de la T.A. suffit à faire apparaître ce phénomène chez l'étudiant. Nous sommes convaincus que si l'expérience avait été tentée en position debout, les variations auraient été encore plus marquées. Il est probable que l'accélération de la fréquence cardiaque soit une conséquence de la baisse de T.A. bien qu'elle soit apparue de façon isolée chez certains étudiants. On ne peut imputer à l'anxiété cette modification hémodynamique puisqu'une légère élévation de la T.A. est habituellement observée dans ce cas.

Les différences dans la fréquence d'apparition des effets secondaires avec ou sans technique à double insu sont encore plus évidentes. Il est de

TABLEAU IV

EFFETS SECONDAIRES DES M
Avec et sans technique à double insu

		Double insu		*Sans double insu*	
		Placebo	Nitro	Placebo	Nitro
	N =	13	13	13	13
Nombre de sujets ayant présenté 1 ou plusieurs effets secondaires	N absolu	1	7	0	13
	%	7.6	53.8	0.0	100.0

TABLEAU V

EFFETS SECONDAIRES

Analyse du χ^2

Comparaisons	χ^2	p
Placebo vs Nitro (double insu)	4.514	$< .05$
Placebo vs Nitro (sans double insu)	22.152	$< .001$
Nitro double insu vs Nitro sans double insu	5.416	$< .02$

plus intéressant de noter que la céphalée fut à une exception près le seul symptôme rapporté par les sujets ayant reçu de la nitroglycérine sans en être informés alors que les autres notaient 11 types d'effets secondaires. La technique à double insu s'avère donc nécessaire si l'on veut éviter l'influence que peuvent avoir les divers participants de l'expérience sur les résultats de l'évaluation d'un médicament chez l'homme. Si le patient peut modifier sa réactivité aux médicaments par son état psychique, le chercheur peut lui aussi provoquer des réactions psychiques et même physiologiques, objectives et mesurables chez ce patient. On peut avoir l'impression que cette technique diminue la sensibilité de l'évaluation des médicaments chez l'homme et peut nous faire mettre de côté des substances possédant une valeur thérapeutique réelle. Ceci provient du fait que, les effets subjectifs ayant été supprimés en grande partie, seuls les effets pharmacologiques sont observés.

Résumé

Nous avons comparé les effets de la nitroglycérine (.6 mg) et du placebo sur des paramètres objectifs (tension artérielle et fréquence cardiaque) et subjectifs (effets secondaires) dans deux conditions expérimentales: d'abord en utilisant une technique à double insu, ensuite, en omettant cette mesure de contrôle. La nitroglycérine provoque une baisse de tension artérielle systolique et une accélération de la fréquence cardiaque significativement plus grandes chez les sujets au courant de la nature du médicament reçu. Lorsque la technique à double insu n'est pas utilisée, les facteurs extrapharmacologiques viennent renforcer l'action pharmacologique de la nitroglycérine et accentuer les différences entre le médicament actif et le placebo. Les sujets traités par la nitroglycérine présentèrent plus d'effets secondaires que ceux traités par le placebo. D'autre part, les étudiants ont présenté significativement plus d'effets secondaires lorsqu'ils étaient avertis qu'on leur administrait de la nitroglycérine. Nous en concluons que la technique à double insu est nécessaire dans l'évaluation clinique des médicaments afin d'éliminer le plus possible les facteurs subjectifs susceptibles de biaiser les résultats.

Summary

We have compared the effects of nitroglycerine (.6 mg) and those of a placebo on objective (blood pressure and cardiac frequency) and subjective (secondary effects) parameters in two experimental conditions: first with the use of a double-blind technic and secondly, without this mean of control. Nitroglycerine produced a fall in systolic blood pressure and a cardiac acceleration significantly superior with the subjects knowing the nature of the administered drug. When the double-blind technic is not used, the extrapharmacological factors reinforced the pharmacological actions of nitroglycerine and exagerated the difference between the active drugs and the placebo. The subjects receiving nitroglycerine have shown a greater number of secondary effects than those receiving the placebo. However, there was a significantly greater frequency of secondary effects when the students knew they were given nitroglycerine. We conclude that the double-blind technic is necessary in the clinical evaluation of drugs in order to eliminate as much as possible the subjective factors bringing bias to the results.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIGNON, A.; LEMIEUX, G. et GENEST, J.: Placebo et hypertension artérielle. *Union Méd. Canada*, **85**: 36-39, 1956.
2. WOLF, S.: Effects of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects — The pharmacology of placebos. *J. Clin. Invest.*, **29**: 100, 1950.
3. LASAGNA, L. et BEECHER, H. K.: The optimal dose of morphine. *J.A.M.A.*, **156**: 230, 1954.
4. WOLF, S. et PINSKY, R. H.: Effects of placebo administration and occurrence of toxic reactions. *J.A.M.A.*, **155**: 339, 1954.

EFFET DE LA THÉOPHYLLINE SUR LE TISSU ADIPEUX HUMAIN (in vitro)

Maurice VERDY, F.R.C.P.(C) [1]
Assistance technique: Mme S. Dautrebande et Mlle T. Vaillancourt

INTRODUCTION

Les lipides du tissu adipeux sont essentiellement des triglycérides. Pour être mobilisés, ces triglycérides doivent être hydrolysés: cette réaction chimique se fait surtout sous l'effet d'une enzyme, une lipase, qui libère ainsi le glycérol et les acides gras (Fig. 1). La libération d'acides gras ou de glycérol lorsqu'on incube du tissu adipeux in vitro est un bon instrument pour étudier les phénomènes complexes de la lipolyse (1, 2, 3). L'importance des méthyl-zanthines (théophylline [2], théobromine et caféine) vient du fait qu'elles inhibent la phosphodiestérase: ceci a pour effet de diminuer la destruction de 3'5' AMP cyclique [3] et ainsi d'augmenter l'effet lipolytique de l'adrénaline (3, 4, 10). Des travaux récents chez le rat (in vitro) (5) et le chien (in vivo) (6), illustrent bien ces faits. A cause des variations importantes notées d'une espèce à l'autre (9, 11), nous avons étudié l'effet de la théophylline sur la lipolyse in vitro chez l'humain.

REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU MECANISME DE LA LIPOLYSE

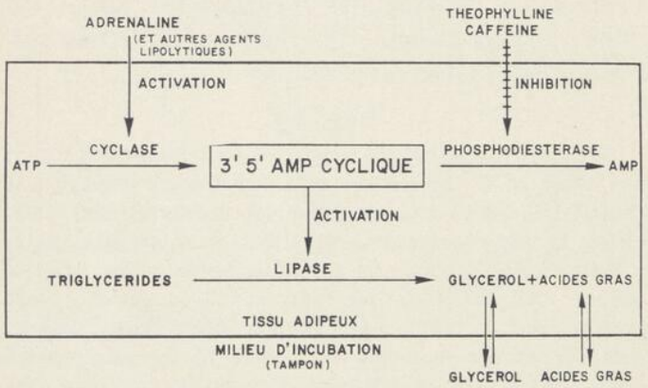


Fig. 1

SUJETS ET MÉTHODES

1 — *Sujets (préparation du tissu)*

Un morceau d'épiploon fut prélevé chez six patients au cours d'intervention chirurgicales (voir Tableau I). Ces sujets avaient une glycémie à jeun normale. Le tissu est lavé avec du sérum physiologique, puis coupé en morceaux de 100 mg environ pour faire un total de 450 à 550 mg par erlenmeyer; le poids exact est obtenu par différence de poids des erlenmeyer avant et après l'addition du tissu. Nous avons suivi un plan défini visant à distribuer uniformément les morceaux de tissu d'activités potentiellement différentes.

TABLEAU I

LISTE DES SUJETS ÉTUDIÉS

	Sexe	*Âge*	*Intervention chirurgicale*
1	F	53	Cholecystectomie
2	F	62	Gastrostomie
3	F	38	Hystérectomie
4	F	39	Hystérectomie
5	M	39	Gastrectomie
6	F	70	Cholecystectomie

2 — *Préparation du milieu d'incubation*

Dans des erlenmeyers de 25 ml, on met 4 ml de tampon Krebs Ringer bicarbonate contenant 2% d'albumine humaine (Fraction V Cohn — Laboratoire Connaught, Toronto) et ajusté au pH 7.4. Les substances dont nous voulons étudier l'effet sont ajoutées au milieu dans un volume de 0.1 ml, avant de mettre le tissu adipeux. L'adrénaline est une dilution des produits Parke Davis (solution aqueuse 1:1000). La théophylline (British Drug House) fut dissoute dans l'eau. Chaque groupe (par exemple groupe contrôle; groupe adrénaline) est composé de quatre erlenmeyers.

3 — *Incubation*

Les erlenmeyers sont alors bouchés puis placés dans un incubateur avec agitation continue (Dubnoff) à 37° C pendant une heure.

4 — *Détermination du glycérol*

A la fin de l'incubation, 1 ml du milieu est pipetté et ajouté immédiatement à 1 ml d'une solution d'acide perchlorique. La détermination du glycérol est alors faite en duplicata par l'acide chromotropique (7). La théophylline et l'adrénaline ne donnent pas de coloration avec ce réactif.

RÉSULTATS

Le Tableau II montre les résultats obtenus. Nous observons une stimulation de la lipolyse, à la fois avec l'adrénaline et la théophylline; il n'y a pas de différence significative dans le degré de réponse obtenu avec ces deux substances. Lorsque le tissu adipeux est exposé à la fois à l'adrénaline et à la théophylline, on observe un effet plus grand qu'avec l'une ou l'autre seule. Chez les sujets 1 et 2, il y a eu très peu de stimulation par la théo-

[1] Laboratoire d'Endocrinologie et Nutrition. Hôtel-Dieu de Montréal. Travail subventionné par le Conseil des Recherches Médicales. (Subvention MA 1631).

[2] = Aminophylline = Théophylline Ethylenediamine.

[3] = Adénosine Phosphate 3'5' cyclique.

TABLEAU II

EFFETS DE LA THEOPHYLLINE ET DE L'ADRENALINE SUR LE TISSU ADIPEUX HUMAIN EPIPLOÏQUE (IN VITRO)

SUJETS	CONTRÔLE	ADRENALINE 0.5γ / cc (A)	THEOPHYLLINE 10^{-4}M (T)	THEOPHYLLINE 10^{-4}M + ADRENALINE 0.5γ / cc	$\frac{[A]+[T]^3}{[A+T]}$	COMMENTAIRES
1	.15[1]	.25	NS[2] .18	.48	$\frac{+13}{+33}$ = .39	POTENTIALISATION
2	.24 — NS — .28 — NS — .26		NS	.72	$\frac{+6}{+48}$ = .12	"
3	.14	.24 — NS — .29	— NS — .41		$\frac{+25}{+27}$ = .92	ADDITION
4	.10	.28 — NS — .31		.45	$\frac{+39}{+35}$ = 1.11	"
5	.19 — NS	.51	.26 — NS	.62	$\frac{+39}{+43}$ = .90	"
6	.30	.44 — NS — .43	— NS — .54	NS	$\frac{+27}{+24}$ = 1.12	"

LES RESULTATS SONT EXPRIMÉS EN MICROMOLES DE GLYCEROL LIBÉRÉ / g. TISSU / HEURE

1) Chaque valeur représente la moyenne de 4 erlenmeyers. — 2) Pour un sujet donné, chaque valeur est statistiquement différentes des autres valeurs sauf lorsqu'indiqué par NS (test t de Student). — 3) [A], [T], et [A+T] représentent l'augmentation au dessus du contrôle (en valeur absolue) provoquée respectivement par l'adrénaline, la théophylline et l'association d'adrénaline et théophylline.
Le rapport calculé montre la différence entre l'effet par chaque substance et l'effet obtenu lorsque les 2 substances sont présentes à la fois. La valeur 1 signifie une addition d'effets, tandis que les valeurs en dessous de 1 (sujets 1 et 2) reflètent une potentialisation.

phylline ou l'adrénaline, mais lorsqu'on ajoute les 2 substances à la fois il y a potentialisation (Fig. 2). Dans les autres cas, l'effet de chaque substance semble s'ajouter quantitativement (Fig. 2 et 3).

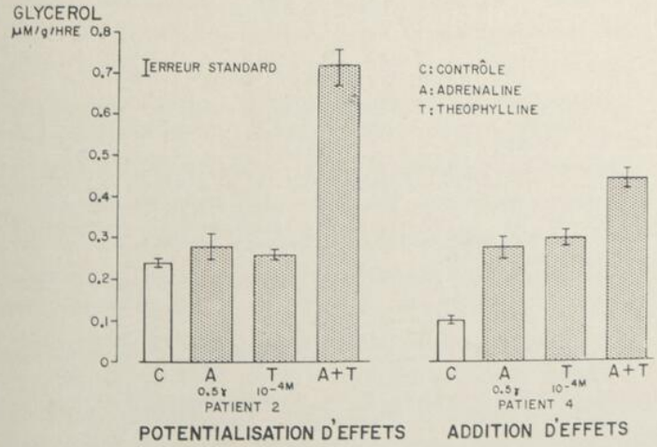


Fig. 2 — *A gauche,* incubation du tissu adipeux du sujet 2 (voir aussi Tableau II. L'adrénaline ou la théophylline seuls n'ont pratiquement aucun effet, tandis que lorsque les 2 substances sont présentes à la fois il y a potentialisation. — *A droite,* sujet 4 (voir Tableau II). Ici on observe une addition des effets de l'adrénaline et de la théophylline lorsque les 2 substances sont présentes ensemble.

Il n'y a pas de relation évidente entre la lipolyse de base (contrôle) et l'âge dans les six sujets étudiés ici.

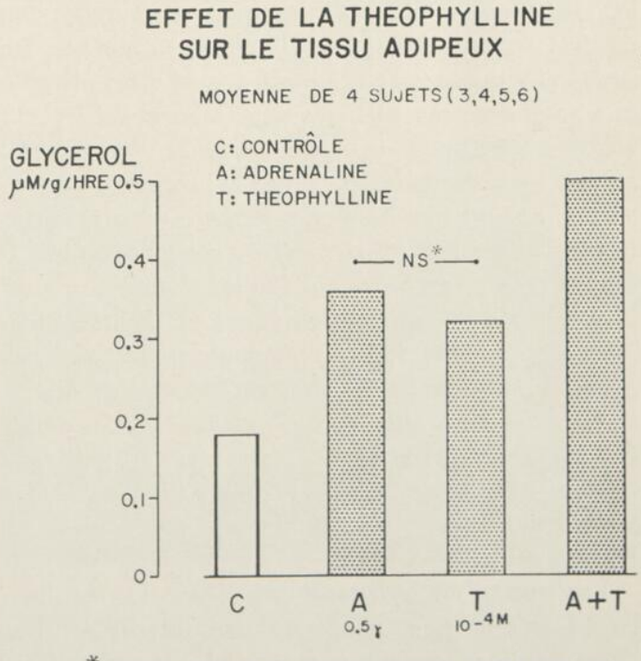


Fig. 3
Résultats de 4 cas où on a observé une addition d'effets.

DISCUSSION

La théophylline à la dose employée ici a donc un effet lipolytyque semblable à celui de l'adrénaline. Le fait que nous observions parfois une po-

tentialisation marquée ne semble pas être dû à une sensibilité plus grande du tissu puisque dans le cas 2 où on a observé ce phénomène, l'adrénaline seule n'avait amené que très peu de lipolyse. Il est possible par contre que le degré de réponse lorsqu'on ajoute à la fois de la théophylline et de l'adrénaline, soit conditionné par l'activité de la phosphodiestérase. En effet, un tissu adipeux où la destruction de 3′5′ AMP est plus grande, pourrait répondre moins bien à l'adrénaline. Dans ce tissu, il faudrait aussi une plus grande quantité de théophylline pour avoir l'effet d'inhibition. A l'état normal, il y a une certaine quantité de catécholamines dans le tissu adipeux, et la théophylline employée seule, agit peut-être en potentialisant l'action de ces catécholamines déjà présentes.

Nous avons parlé ici de deux sortes de réponses (addition et potentialisation), mais nous ne savons pas si cela représente une propriété particulière à chaque tissu adipeux. Il est possible, qu'il y ait des différences dans la réponse des obèses ou des diabétiques.

Les études in vitro sont à interpréter avec beaucoup de prudence. Parfois, les réactions observées in vitro ne se produisent pas in vivo parce que les conditions du milieu sont différentes ou parce que les substances pharmacologiques employées ne pourraient pas sans tuer l'animal, atteindre les tissus aux doses requises pour avoir l'effet observé in vitro: d'autres fois, les réactions observées in vitro se font aussi in vivo mais à un degré négligeable quantitativement. En ce qui concerne l'adrénaline, on sait que cette substance a un effet lipolytique important aussi in vivo, chez l'humain. Il est intéressant de noter que l'adrénaline n'a pas cet effet chez d'autres espèces animales; le tissu adipeux de la poule (9) par exemple ne répond pas à l'adrénaline mais par contre répond plus que le tissu humain au glucagon. Il ne faut donc jamais faire l'erreur d'extrapoler des résultats obtenus chez une espèce animale à l'homme ou à une autre espèce animale. Cela semble une évidence, mais l'erreur est souvent faite.

Les autres méthyl xanthines (caféine, théobromine) n'ont pas beaucoup été étudiées chez l'homme. Des travaux récents (8) ont montré que la caféine peut être diabétogénique chez la souris obèse-hyperglycémique. Chez le rat (in vitro) (5) la caféine semble amener une diminution de l'oxydation et une inhibition de l'incorporation du glucose C-14 dans les lipides du tissu épididymaire. Ceci ouvre un vaste champ d'investigation chez l'humain chez qui il faudrait étudier les effets de la caféine et aussi de la potentialisation probable de l'adrénaline par cette substance, qui est en quantité appréciable dans le thé, le café et plusieurs brevages connus (eau gazeuse à base de cola).

Résumé et conclusions

1) La lipolyse chez l'humain a été étudiée à l'aide d'incubation in vitro du tissu adipeux de six sujets.

2) La théophylline cause une libération de glycérol (donc augmente la lipolyse); cette lipolyse est comparable quantitativement à celle causée par l'adrénaline.

3) La théophylline augmente ou potentialise l'effet de l'adrénaline.

4) Les mécanismes d'action de la théophylline et de l'adrénaline sont discutés.

Summary

Omental adipose tissue from six human subjects was studied by in vitro incubation. Lipolysis was measured by glycerol release in the medium. Theophylline caused a marked lipolysis comparable to the one caused by adrenalin. When both adrenalin and theophylline were added together, we observed an addition and sometimes a potentialisation of the effects. The mecanism involved are discussed as well as possible clinical implications.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à souligner la grande collaboration des chirurgiens et du personnel de la salle d'opération. Nous remercions aussi Mlle M. Benfante, pharmacienne en chef à l'Hôpital Notre-Dame, à qui nous avons recours pour obtenir certains produits chimiques requis pour nos travaux. La collaboration de Mlle Isabelle Morin pour les graphiques et de Mlle D. Gaboriault pour la dactylographie est toujours grandement appréciée.

BIBLIOGRAPHIE

1. GORDON, R. S. Jr. et CHERKES, A.: Production of UFA from Isolated Rat Adipose Tissue Incubated in Vitro. *Proc. Exper. Biol. Med.*, **97**: 150, 1958.
2. LEBOEUF, B.; FLINN, R. B. et CAHILL, G. F. Jr.: Effect of Epinephrine or Glucose Uptake and Glycerol Release by Adipose Tissue in Vitro. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **102**: 527, 1959.
3. RIZACK, M. A.: Activation of an Epinephrine Sensitive Lipolytic Activity from Adipose Tissue by Adenosine 3′5′-phosphate. *J. Biol. Chem.*, **239**: 392, 1964.
4. MAICKEL, R. P.; DAVIES, J. I. et WEISS, B.: Cyclic 3′5′ AMP, an Intermediate in the Activation of Adipose Tissue Lipolytic Activity. *Fed. Proc.*, **24**: 299, 1965.
5. ANDERSON, J.; HOLLIFIELD, G. et OWEN, J. A. Jr.: Effect of Caffeine on the Epididymal Fat Pad in Vitro. *Clin. Res.*, **14**: 60, 1966.
6. POYART, C. et NAHAS, G. G.: Additive effects of Norepinephrine and Aminophylline on Metabolism of the Dog. *Fed. Proc.*, **25**: 500, 1966.
7. CARLSON, L. A. et WADSTROM, L. B.: Determinations of Glycerides in Blood Serum. *Clin. Chem. Acta*, **4**: 197, 1959.
8. KUFTINEC, M. D. et MAYER, J.: Extreme Sensitivity of Obese Hyperglycemic Mice to Caffeine and Coffee. *Metab.*, **13**: 1369, 1964.
9. CARLSON, L. A.; LILJEDAHL, S. O.; VERDY, M. et WIRSEN, C.: Unresponsiveness to the Lipid Mobilizing Action of Catecholamines in Vivo and in Vitro in the Domestic Fowl. *Metab.*, **13**: 227, 1964.
10. SUTHERLAND, E. W. et RALL, T. W.: The Relation of Adenosine 3′5′-Phosphate and Phosphorylase to the Actions of Catecholamines and other Hormones. *Pharmacol. Rev.*, **12**: 265, 1960.
11. RUDMAN, D.; BROWN, S. J. et MALKIN, M. F.: Adipokinetic Actions of ACTH, TSH, Fraction H. Epinephrine and Norepinephrine in the Rabbit, Guinea Pig, Hamster, Rat, Pig and Dog. *Endoc.*, **72**: 527, 1963.

MÉTHODE DE MESURE DE L'AKINÉSIE

Marie JOUBERT [1] et André BARBEAU, F.A.C.P., F.R.C.P.(C) [2]

Il est urgent, dans l'évaluation de la médication antiparkinsonienne comme dans la préparation d'une chirurgie des noyaux gris centraux, de posséder une méthode de mesure des divers symptômes de la maladie de Parkinson. Les plus importantes manifestations de cette entité, on le sait, sont la rigidité, le tremblement et l'akinésie. Il est particulièrement critique d'utiliser une méthode à la fois simple et fiable qui permette un certain degré de mobilité de l'examinateur vers ses patients. En 1962, nous avons décrit une nouvelle procédure pour l'évaluation objective de la rigidité et du tremblement (1). Cette procédure était basée sur les travaux préliminaires de Burns et De Jong (2). Depuis, plusieurs neurologues ont suggéré d'importantes modifications qui toutes ont pour but de standardiser le travail des différents groupes de chercheurs. Cependant, la plupart des auteurs préfèrent ignorer la mesure exacte du symptôme "akinésie", probablement parce qu'on n'en connaît pas encore une définition satisfaisante.

Les mécanismes qui régissent l'initiation du mouvement, comme ceux qui permettent un ensemble de petits gestes associés ou la modification rapide d'un mouvement en un autre sont très mal connus. Or c'est précisément lorsque ces mécanismes sont déficients qu'on retrouve chez le patient l'ensemble des signes et symptômes qui constituent le syndrome clinique de bradykinésie ou d'akinésie. Pour Schwab et ses collaborateurs (3), l'akinésie s'identifie partiellement à un état de fatigabilité musculaire augmentée, surtout en présence de la nécessité d'effectuer un changement. Ces auteurs mesurent l'akinésie à l'aide d'un ergographe. Cependant, ils reconnaissent qu'il existe d'autres facteurs qui ne sont pas ainsi évalués: l'inertie physique, l'apathie et le manque d'intérêt jouent certainement un rôle de premier plan dans ce que l'on appelle en clinique akinésie. Mandell (4) insiste depuis longtemps sur le rôle de la motivation dans toute expression motrice. Nous aimons nous-même décrire l'akinésie comme l'ensemble des manifestations résultant d'une "désynchronisation de la décision motrice". L'expression de ce déficit devrait être particulièrement évidente dans le temps d'initiation d'un mouvement ansi que dans l'organisation de tâches motrices complexes mais fines. Le parkinsonien akinétique éprouve de grandes difficultés à prendre une décision d'ordre moteur, tant sur le plan physique qu'intellectuel. Ceci provient peut-être d'un trouble ou d'un asynchronisme dans l'intégration sensitive. L'étude de cet aspect de la neurophysiologie est urgent, mais il est difficile d'espérer une interprétation exacte des observations tant et aussi longtemps qu'il nous sera impossible de quantifier les différentes composantes de l'akinésie.

Le présent travail a pour but de décrire plus en détail les résultats d'une tentative de calibration du retard d'initiation que cliniquement nous observons chez les parkinsoniens akinétiques. La description préliminaire de l'appareil a été faite par De Groot et Barbeau (5) lors du Second Symposium sur la Maladie de Parkinson à Washington, en novembre 1963.

APPAREILS ET MÉTHODES

La mesure du temps d'initiation est basée sur l'étude d'une des composantes du *temps de réaction,* l'autre étant le temps d'exécution. Notre appareil consiste en une table de contrôle, un commutateur sélectif et un circuit de mesure (Fig. 1). La table de contrôle est double. Sur le mur

vertical sont placées deux lampes de couleur (verte et rouge), insérées sur un même axe vertical. Sur la face horizontale, trois boutons-contacts disposés en triangle. Le bouton-contact le plus près du sujet mesure le temps d'initiation ("Lift-Off Time"). L'appareil comprend aussi une planchette sur laquelle sont insérés un timbre électrique ("buzzer") et une cloche électrique ("bell"). Pour l'examen le sujet dépose son index droit sur le bouton-contact le plus rapproché qui est lié électroniquement à un chronomètre dont les divisions sont au 1/100 de seconde. Lorsqu'il entend ou voit le stimulus, le patient doit soulever son index

[1] Les expériences rapportées dans cet article constituent une partie du mémoire soumis par le docteur M. Joubert pour l'obtention d'une Maîtrise en Physiologie à l'Université de Montréal (1966).

[2] Section de Neurologie, Département de Médecine, Université de Montréal.

et aller toucher un des deux autres boutons-contacts. Le circuit du premier chronomètre qui avait été actionné par le stimulus est coupé dès que l'index quitte le premier bouton-contact. Un second chronomètre actionné lui aussi par le stimulus et également calibré au 1/100 de seconde, continue à fonctionner tant et aussi longtemps que le deuxième bouton-contact n'a pas été déprimé. C'est ainsi qu'on enregistre le Temps de Réaction Total. La différence entre les deux chronomètres indique le temps d'exécution.

Les deux derniers boutons-contacts sont équidistants (4 pouces) du premier et séparés entre eux de 5¼ pouces. Le commutateur-sélectif peut activer jusqu'à 10 stimuli différents. Pour le moment, nous n'employons que deux lumières de couleur, un timbre et une cloche. Les circuits électroniques impliqués ont déjà été détaillés dans notre communication préliminaire (5).

La procédure suivie est toujours la même. Pour les expériences rapportées dans cet article, un seul et même opérateur (M.J.) a examiné chacun des sujets, dans des conditions identiques. Chaque test était fait de la façon suivante: l'opérateur, dont le doigt était déjà posé sur le commutateur-stimulus, expliquait au sujet ce qu'il devait faire et lui demandait de dire "prêt". Dès qu'il entendait la réponse du patient, il activait le stimulus. L'intervalle préparatoire de cette expérience était donc variable, mais cette variation ne dépendait en fait que du temps de réaction de l'opérateur. Ce temps fut mesuré pendant cinq jours consécutifs pour un total de 200 expériences. Il est de 16.22 ± 0.23 centièmes de seconde (temps d' "initiation" seul puisque l'opérateur n'a aucun déplacement à faire). Chaque épreuve consiste en cinq stimuli semblables consécutifs précédés d'une explication. Les épreuves suivantes sont accomplies successivement:

1 — Lumière Rouge: le doigt doit aller vers le bouton gauche;

2 — Lumière Verte: le doigt doit aller vers le bouton droit;

3 — Alternance Verte-Rouge;

4 — Cloche électrique: le doigt doit aller vers le bouton gauche;

5 — Timbre électrique: le doigt doit aller vers le bouton droit;

6 — Alternance Timbre-Cloche;

7 — Nouvelle explication et un essai de chaque épreuve (Lumière Verte, Lumière Rouge, Timbre, Cloche) dans le but de vérifier la fatigue du sujet.

8 — Alternance Lumière Rouge ou Verte, ou Cloche.

Lorsqu'il y a alternance de stimuli, le même ordre est toujours suivi. Le temps de réaction total utilisé dans le présent travail, ainsi que les temps d'initiation et d'exécution consistent en la somme des résultats des épreuves 1, 2, 4 et 5.

Afin de calibrer cet appareil, nou avons étudié 15 paires Parkinsoniens-Normaux. Les parkinsoniens (âge moyen 57.93 ± 2.48) étaient tous suffisamment mobiles pour se déplacer seuls. Leur symptomatologie fut évaluée cliniquement en ce qui concerne la rigidité, le tremblement et l'akinésie selon une échelle variant de 0 à +++ (donc échelle à 4 plateaux). Cette évaluation fut faite indépendamment par 2 observateurs, préalablement aux tests mécaniques. Des 15 parkinsoniens, seuls trois recevaient des médicaments antiparkinsoniens lors de l'épreuve (Artane (R) ou Benadryl (R)). Quatre n'en avaient jamais reçu. Toute médication avait été supprimée chez les autres patients depuis au moins 48 heures. Les contrôles furent choisis avant l'épreuve de façon à répondre aux critères suivants appariemens même sexe, même âge ± 3 ans, même degré d'instruction; aucune anomalie ou limitation physique, aucun trouble des sensibilités profondes ou superficielles. Étaient exclus d'emblée les diabétiques et les alcooliques. L'âge moyen des contrôles s'avéra être 57.06 ± 2.30.

RÉSULTATS

Le *Tableau I* donne les résultats de la comparaison de paires entre les 15 parkinsoniens et les 15 contrôles appariés. Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le temps de réaction total et même ses composantes, les temps d'initiation et d'exécution. Ces résultats confirment l'opinion déjà exprimée dans la littérature par Schwab (6), King (7) et autres auteurs, mais ils diffèrent de ceux de Weaver et Brooks (8) qui avaient noté une élongation du temps de réaction total, et de Talland (9) qui note une élongation de ce temps de réaction chez les plus atteints seulement.

TABLEAU 1

TEMPS DE RÉACTION
(N = 15 paires)
(en centièmes de sec.; moy. ± E.S.)

Test	*Parkinson*	*Contrôles*	t	p
Temps total	84.93 ± 19.72	43.60 ± 2.51	2.05	N.S.
T. initiation	34.40 ± 4.04	26.46 ± 1.31	1.75	N.S.
T. exécution	50.53 ± 16.05	17.00 ± 1.47	2.07	N.S.

De tels résultats pourraient s'avérer très décevants dans l'élaboration d'un test de mesure de l'akinésie, mais ils souffrent d'une erreur malheureusement trop commune. Il est interdit de grouper, même pour comparaison, des sujets qui diffèrent cliniquement de façon marquée. Tous les parkinsoniens ne présentent pas le même degré de tremblement, de rigidité ou d'akinésie. Il s'avère en effet que des quinze sujets étudiés dans cette série, quatre ne manifestaient aucune akinésie, cinq se classaient grade 1 ou 2, et six grade 3. Il est donc important de réexaminer ces résultats à la lumière des renseignements cliniques, ce que les auteurs ci-haut cités n'avaient pas fait.

a) *Temps de réaction total*

Le *Tableau II* donne le détail des analyses en ce qui concerne le temps de réaction total. Les groupes Akinésie-0 (AK-0) et Akinésie-3 (AK-3), Rigidité-1 (RIG-1), Rigidité-3 (RIG-3), Tremble-

TABLEAU II

TEMPS DE RÉACTION TOTAL

Analyse détaillée
(en centièmes de sec.)

Groupe	N	*Résultat* Moy. ± E.S.	Comparaison avec contrôles t	p
1. *Contrôles*	15	43.60 ± 2.51	—	—
2. AK-0	4	54.25 ± 8.95	1.60	N.S.
3. AK-3	6	132.50 ± 43.89	3.29	< 0.01
4. RIG-1	8	54.12 ± 4.59	2.20	N.S.
5. RIG-3	3	158.66 ± 96.63	3.03	< 0.01
6. T-1	8	71.75 ± 8.20	4.13	< 0.01
7. T-3	2	44.50 ± 1.50	0.12	N.S.
8. *Parkinson* (total)	15	84.93 ± 19.72	2.05	N.S.

TABLEAU III

TEMPS D'INITIATION

Analyse détaillée
(en centièmes de sec.)

Groupe	N	*Résultat* Moy. ± E.S.	Comparaison avec contrôles t	p
1. *Contrôles*	15	26.46 ± 1.31	—	—
2. AK-0	4	24.25 ± 1.43	0.82	N.S.
3. AK-3	6	46.83 ± 7.66	3.99	< 0.01
4. RIG-1	8	26.87 ± 1.25	0.20	N.S.
5. RIG-3	3	45.33 ± 18.35	2.44	N.S.
6. T-1	8	35.50 ± 3.43	2.96	< 0.01
7. T-3	2	22.50 ± 2.50	1.05	N.S.
8. *Parkinson* (total)	15	34.40 ± 4.04	1.75	N.S.

ment-1 (T-1) et Tremblement-3 (T-3) y sont comparés aux contrôles. On voit que même si le groupe total des 15 parkinsoniens ne diffère pas des 15 contrôles, il y a une différence significative entre les contrôles et les patients les plus akinétiques et les plus rigides. (Dans cette expérience, une différence significative est définie comme ayant une probablité inférieure à 2% d'être due au hasard). On note un certain paradoxe en ce qui concerne le groupe T-1 qui lui aussi diffère significativement des contrôles. Cependant, les 8 patients ayant peu de tremblement (T-1) se divisent relativement facilement en deux groupes quant à leur akinésie et à leur rigidité (*Tableau VI*). Quatre patients sur huit sont AK-3, quatre sont AK-0, AK-1 ou AK-2. Le groupe AK-3 est aussi le groupe le plus rigide cliniquement. Ces différences sont significatives et il faudra en tenir compte dans toutes les interprétations subséquentes. Ainsi (*Tableau V*) dans ce groupe T-1, seuls les patients également AK-3 ont un temps de réaction total plus long.

On peut donc dire que le temps de réaction total d'un groupe de parkinsoniens ne diffère pas de celui d'un groupe contrôle, mais que si l'on tient compte des symptômes, le temps de réaction total est grossièrement proportionnel au degré d'akinésie et de rigidité et non au degré de tremblement.

b) *Temps d'initiation*

On voit au *Tableau III* que le temps d'initiation n'est proportionnel qu'au degré d'akinésie. La même remarque qu'antérieurement s'applique au groupe T-1 (*Tableau V*). Dans ce groupe seuls les plus akinétiques (et plus rigides) sont significativement différents des contrôles. Or, comme il n'y a pas de corrélation avec la rigidité, on peut conclure que l'*akinésie* est le symptôme influençant le temps d'initiation.

c) *Temps d'exécution*

Le *Tableau IV* nous montre une influence des symptômes akinésie et rigidité sur le temps d'exécution. Aucune corrélation ne semble exister avec le symptôme tremblement, contrairement à ce qui se passe dans les tests d'agilité (cf. ref. 1).

TABLEAU IV

TEMPS D'EXÉCUTION

Analyse détaillée
(en centièmes de sec.)

Groupe	N	*Résultat* Moy. ± E.S.	Comparaison avec contrôles t	p
1. *Contrôles*	15	17.00 ± 1.47	—	—
2. AK-0	4	30.00 ± 8.49	2.62	< 0.02
3. AK-3	6	85.33 ± 36.01	3.03	< 0.01
4. RIG-1	8	27.50 ± 4.26	2.86	< 0.01
5. RIG-3	3	113.33 ± 78.50	3.28	< 0.01
6. T-1	8	36.12 ± 5.08	4.58	< 0.01
7. T-3	2	22.00 ± 4.00	1.16	N.S.
8. *Parkinson* (total)	15	50.53 ± 16.05	2.07	N.S.

TABLEAU V

ANALYSE DES PATIENTS T-1

Moy. ± E.S.
(en centièmes de sec.)

Groupe	*N*	*Temps total*	*Temps initiation*	*Temps exécution*
Résultats				
Contrôles	15	43.60 ± 2.51	26.46 ± 1.31	17.00 ± 1.47
T-1 AK-3	4	91.75 ± 5.34	42.25 ± 4.67	49.00 ± 1.87
T-1 non AK-3	4	51.75 ± 4.32	28.75 ± 1.70	23.25 ± 2.59
Analyses				
	t	8.64	4.63	10.49
(Cont) - vs - (T-1, AK-3)	p	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	t	1.51	0.84	1.97
(Cont) - vs - (T-1 non AK-3)	p	N.S.	N.S.	N.S.
	t	5.82	2.71	8.07
(T-1, AK-3) - vs - (T-1 non AK-3)	p	< 0.01	< 0.05	< 0.01

TABLEAU VI

ANALYSE DES PATIENTS T-1

Groupe	*N*	*Performance* (cf. Ref. (1))	*Rigidité clinique* 0 à +++
T-1/AK-3	4	747.50 ± 79.68	1.00 ± 0.0
T-1/non AK-3	4	277.75 ± 66.53	2.25 ± 0.25
Analyse:			
(T-1, AK-3) - vs -	t	4.52	5.0
(T-1 non AK-3)	p	< 0.01	< 0.01

DISCUSSION

Nous avons montré que le "temps d'initiation" de notre test est proportionnel au degré d'akinésie clinique tel qu'évalué par la lenteur à initier un mouvement ou à changer le "pattern" de mouvements complexes. Cette mesure simple pourra s'avérer utile dans des études de neurophysiologie clinique où seront analysées plusieurs variables, y compris des dosages biochimiques.

Lors de la description de notre test de performance chez les parkinsoniens (1), nous étions souvent dans l'impossibilité de déterminer jusqu'à quel point une performance diminuée était le résultat de la rigidité ou de l'akinésie. Les tests répétitifs, particulièrement, pouvaient tout aussi bien être influencés par l'un ou l'autre symptôme. Nous notions souvent, chez les parkinsoniens, une fatigabilité évidente qui diminuait la performance. Cette fatigabilité était-elle ce que Schwab appelait l'akinésie dans son test d'ergographie (3) ? Il nous est maintenant possible de séparer la contribution de la rigidité et de l' "akinésie" dans le test de performance en étudiant les composantes du temps de réaction d'un même patient. Un temps d'initiation dépassant 30/100 de seconde est probablement pathologique. La rigidité par contre sera ordinairement proportionnelle au "temps d'exécution" (normale supérieure: 25/100 de seconde).

Malheureusement, le test que nous avons décrit ne nous éclaire que peu sur les mécanismes physiologiques intimes de cette "désynchronisation de la décision motrice", dont la lenteur d'initiation n'est qu'une des manifestations. Nous ne pouvons pas évaluer correctement à date le facteur motivation ni le rôle que jouent certains délais proprioceptifs postulés par plusieurs auteurs.

Dans des conditions de laboratoire, il serait possible d'augmenter la signification de notre test en y adjoignant une mesure de l'électromyogramme comme l'ont fait Boshes et ses collaborateurs (10). On pourrait ainsi espérer séparer la participation centrale de celle de la périphérie.

Pour le moment, il est donc possible d'obtenir une mesure de quelques composantes de l'akinésie en combinant les résultats de certains tests de performance répétitifs (fatigabilité) à ceux du temps d'initiation tels que décrits dans le présent article. Il nous faut maintenant concentrer nos efforts sur l'élaboration de tests permettant d'évaluer l'expression motrice dans une tâche complexe et fine ainsi que la mesure du degré de motivation.

Résumé

Nous avons décrit une mesure partielle de l'akinésie basée sur une évaluation quantitative du temps d'initiation motrice dans le temps de réaction. Nous avons montré que le temps d'initiation est proportionnel au degré d'akinésie tel qu'évalué cliniquement. Cette mesure simple s'avère utile dans l'évaluation totale de la symptomatologie parkinsonienne.

Summary

A new method is described for the partial measurement of the symptom "akinesia". The motor initiation time of the reaction time has been found proportional to the degree of clinically evaluated akinesia and serves to separate this symptom from the other usual manifestations of Parkinson's disease, namely rigidity and tremor.

BIBLIOGRAPHIE

1. DERY, J. P.; DE GROOT, J. A.; LAURIN, C. et BARBEAU, A.: Nouvelle méthode d'évaluation objective de la rigidité et du tremblement dans la maladie de Parkinson. *Union Med. Cana*, **91**: 842-847, 1962.
2. BURNS, B. D. et DE JONG, J. D.: A preliminary report on the measurement of Parkinson's disease. *Neurology*, **10**: 1096, 1960.
3. SCHWAB, R. S.; ENGLAND, A. C. et PETERSON, E.: Akinesia in Parkinson's disease. *Neurology*, **9**: 65-72, 1959.
4. MANDELL, A. J.; MARKHAM, C. H.; TALLMAN, F. F. et MANDELL, M. P.: Motivation and ability to move. *Amer. J. Psychiat.*, **119**: 544-549, 1962.
5. DE GROOT, J. A. et BARBEAU, A.: The problem of measurement of akinesia. *J. Neurosurgery*, **24**: 331-334, 1966.
6. SCHWAB, R. S.; CHAFETZ, M. E. et WALKER, E.: Control of two simultaneous voluntary motor acts in normals and in parkinsonism. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **72**: 591-598, 1954.
7. KING, M. E.: Defective psychomotor movement in Parkinson's disease: exploratory observations. *Percept. Motor Skills*, **9**: 326, 1959.
8. WEAVER, L. A. et BROOKS, G. W.: The effects of drug-induced parkinsonism on the psychomotor performance of chronic schizophrenics. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **133**: 148-154, 1961.
9. TALLAND, G. A.: Manual skill in Parkinson's disease. *Geriatrics*, **18**: 613-620, 1963.
10. BOSHES, B.: Communication personnelle.

INFLUENCE DE LA CIRCULATION DANS LA MÉDULLAIRE DU REIN SUR LE GRADIENT DE CONCENTRATION OSMOLAIRE [1]

Serge CARRIÈRE, F.R.C.P.(C) [2]

Depuis la fin du siècle dernier, les mécanismes de régulation de la circulation rénale ont attiré l'attention des différents chercheurs. Des méthodes grossières pour explorer la circulation de cet organe, telle l'observation des changements de volume du rein, ont d'abord été utilisées. Par la suite, le développement de méthodes plus raffinées, telles les clearances, ont contribué à connaître davantage les mécanismes régulateurs de la circulation rénale dans son ensemble. Lorsque Trueta (1) et ses collaborateurs, en 1947, suggérèrent la présence de deux circuits circulatoires dans le rein pouvant varier leur débit indépendamment l'un de l'autre, ils forcèrent les physiologistes rénaux à reviser leur conception sur la circulation rénale. Par la suite, de nombreux travaux furent publiés (2, 3, 4, 5, 6) où l'on mettait en évidence la sensibilité différente des circulations corticale et médullaire à divers stimuli.

L'hypothèse du contre courant, émise par Wirz (7) et confirmée par Gottschalk (8), pour expliquer la présence d'un gradient de concentration osmolaire du cortex vers la papille du rein, souligna davantage l'importance de la disparité des taux de circulation dans les différentes régions du rein. Une première méthode pour évaluer le taux de circulation dans les différentes régions du rein en calculant le temps de circulation du bleu Evans après son injection dans l'artère rénale, fut présentée par Kramer et autres (9, 10).

L'introduction d'un instrument dans le parenchyme rénal créant un sérieux inconvénient à l'emploi de cette technique, une nouvelle méthode pour calculer la distribution intrarénale du flot sanguin fut développée à l'aide du Krypton radioactif (11). Chez le chien, trois taux différents de circulation dans le rein correspondant au cortex, à la médullaire externe et à la médullaire interne ont pu ainsi être mis en évidence. A l'aide de cette méthode, nous avons observé au cours de l'hypotension par hémorragie chez le chien anesthésié, que le flot sanguin de la médullaire externe, contrairement au débit sanguin cortical, est relativement bien préservé malgré des variations marquées de la tension artérielle (12). De même, chez des chiens en insuffisance cardiaque chronique nous avons observé des changements similaires du flot sanguin rénal, accompagnés d'une diminution de l'excrétion du sodium (13). Il a aussi été démontré que le pouvoir de concentration du rein est fortement diminué dans ces conditions (14).

Ces observations nous ont incité à reconsidérer le rôle joué par la circulation dans les vasa recta sur le gradient de concentration osmolaire du rein. Les catécholamines, et en particulier la norépinéphrine, peuvent produire des changements dans la distribution intrarénale du flot sanguin, comparables à ceux qui sont observés au cours de la défaillance cardiaque chronique et de l'hypotension hémorragique. A l'aide de la norépinéphrine et de bloqueurs adrénergiques, nous avons tenté d'établir la relation entre le gradient de concentration osmolaire du cortex vers la papille et le taux de circulation dans la médullaire du rein.

MÉTHODE

Des chiens déshydratés pour une période de 24 heures et anesthésiés au pentobarbital (30 mg/kg) ont servi à cette étude. Les reins ont été exposés par lombotomie, en prenant soin de disséquer au minimum les artères rénales pour préserver l'innervation normale. Des cathéters de polyvinyl ont été introduits dans ces vaisseaux. Nous avons canulé l'artère fémorale pour enregistrer la pression artérielle et la veine fémorale pour servir aux infusions de soutien. Les deux uretères ont été exposés par voie suspubienne et canulés. La distribution intrarénale du flot sanguin a été calculée à la suite de l'injection de Krypton^{85} en solution dans du sérum physiologique, dans le cathéter de l'artère rénale, suivie immédiatement de l'injection de 0.2 ml de sérum physiologique. Un scintillateur externe contenant un cristal d'iodure de sodium a été placé au-dessus du rein. Ce scintillateur est relié à un "scaler" et à un enregistreur digital, et les données obtenues sont transposées sur papier semi-logarithmique. L'analyse des courbes normales a démontré quatre composantes représentant les flots sanguins du cortex, de la médullaire externe, de la médullaire interne et de la graisse péri-rénale (Fig. 1). Le pourcentage de l'activité initiale totale dans chacune des composantes à l'intercept zéro (0) témoigne du volume du compartiment et du flot sanguin dans la région ainsi représentée.

Au cours de ces expériences, le taux de la filtration glomérulaire a été mesuré par la clearance de la créatinine. Nous nous sommes servis de méthodes conventionnelles pour déterminer la concentration des électrolytes et l'osmolarité. A la fin de chaque expérience, nous avons ligaturé les pédicules rénaux, enlevé les reins rapidement et les avons

---

[1] Travail réalisé dans le Service de Médecine et le Département de Chirurgie expérimentale, Hôpital Notre-Dame. Supporté par le Conseil des Recherches Médicales du Canada et la Fondation des Maladies du Cœur du Québec.

[2] Scholar, Conseil des Recherches médicales du Canada, assistant professeur, Département de Médecine, Université de Montréal.

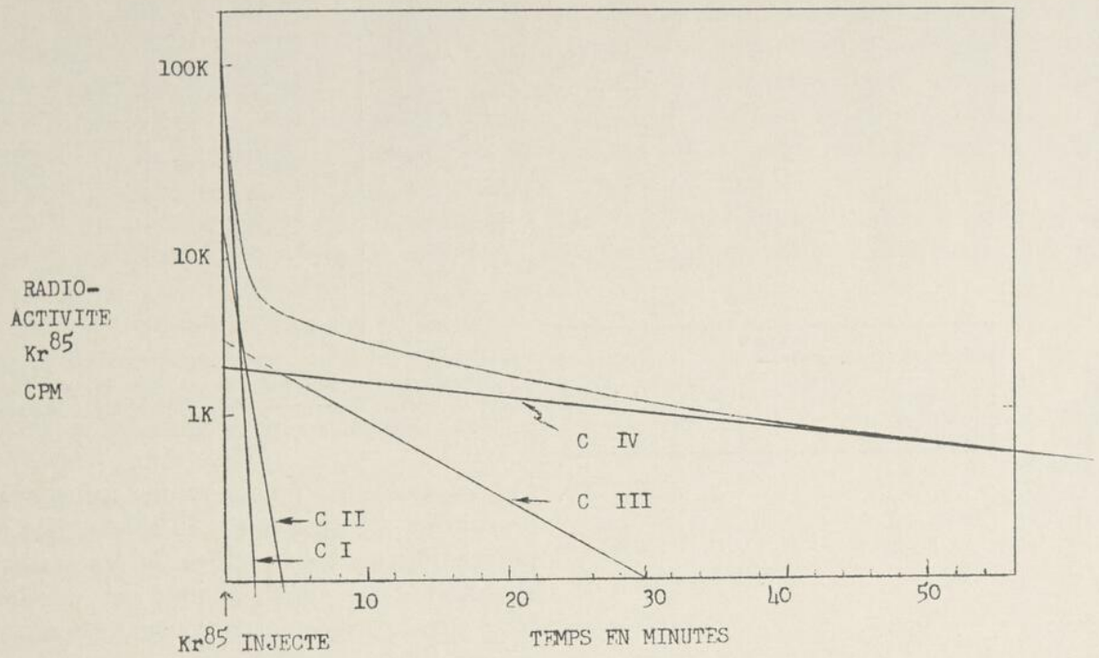


Fig. 1 — Courbe normale de disparition (ligne grasse) du Kr^{85} après injection de l'isotope dans l'artère rénale. Les exponentielles (c) extraites de cette courbe sont représentées par les lignes plus minces (voir le texte pour les valeurs dérivées de cette courbe).

congelé immédiatement dans un mélange de glace sèche et d'acétone. Nous avons préparé des sections de tissu de chacune des régions du rein encore congelé; nous avons déterminé la concentration en sodium et en urée par kilogramme de tissu humide et l'osmolarité par kilogramme d'eau de ces différents tissus.

La norépinéphrine ainsi que la dibenzyline et l'indéral utilisés au cours de ces expériences ont été infusés directement dans l'artère rénale en se servant de pompes à débit constant. Ces substances ont été utilisées à doses suffisantes pour produire un effet local sans manifestations systémiques appréciables.

RÉSULTATS

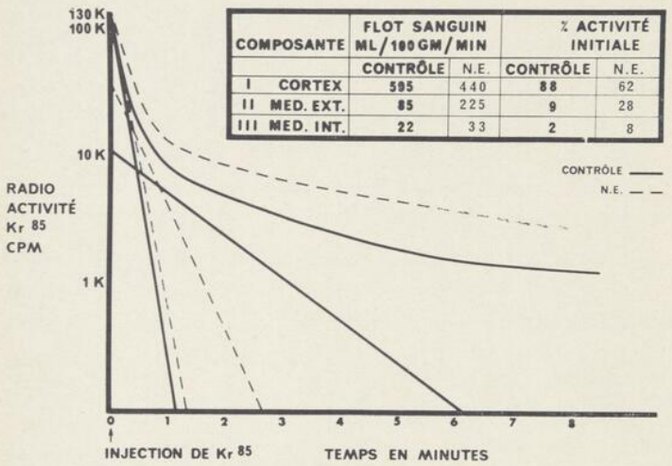
Au cours d'expériences témoins chez des chiens anesthésiés, nous avons noté que le flot sanguin cortical moyen était de 481 ml/100 gm/minute, et que 85% de la radioactivité étaient distribués dans cette région; le flot sanguin moyen de la médullaire externe était de 111 ml/100 gm/min. et cette région recevait 12% de l'activité; le flot sanguin de la médullaire interne était de 18 ml/100 gm/min. et 3% du Krypton^{85} y pénétraient. Les déterminations répétées du flot sanguin faites au cours d'expériences-contrôles, sous anesthésie au pentobarbital, n'ont variées que très peu avec le temps chez des animaux en bonne condition. Les modifications de la distribution intrarénale du flot sanguin que nous rapportons actuellement à la suite d'une infusion de catécholamines et de bloqueurs adrénergiques sont toujours comparées à une courbe-contrôle faite sur le même animal au tout début de l'expérience. Les modifications de la courbe de disparition du Krypton^{85} produites par l'infusion de norépinéphrine dans l'artère rénale (4 µgm/min.) sont illustrées sur le *tableau I* et la *figure 2* où une expérience typique

TABLEAU I

SUBSTANCE INFUSÉE	DOSE UGM/MIN.	CORTEX F+	CORTEX %÷	MED. EXT. F	MED. EXT. %	MED. INT. F	MED. INT. %
Contrôle		595	88	85	9.5	22	2
N.E.	4	440	62	225	28	33	7
Contrôle	100	550	80	123	17	20	2
Dib.	100 +	540	75	129	21	19	3
Dib. + N.E.	4	670	77	112	17	18	4
Contrôle	50	565	81	113	15	18	3
Indéral	50 +	610	55	238	39	34	5
Indéral + N.E.	4	375	73	125	23	18	3

Sommaire des expériences représentant le flot sanguin nutritif (ml/100 gm/min.) dans le cortex, la médullaire externe et la médullaire interne du rein de même que le pourcentage de la distribution initiale du Krypton^{85} dans les différentes régions du rein avant et pendant l'infusion des différentes substances. Les flot sanguins de la graisse périrénale et les % d'activité pénétrant dans cette région ont été exclus.
+ F = flot sanguin (ml/100 gm/min.)
÷ % = pourcentage d'activité initiale dans chaque compartiment.

est rapportée. Les huit premières minutes de deux courbes enregistrées chez le même animal au cours de la période-contrôle (ligne complète) et durant l'infusion de norépinéphrine (ligne pointillée) sont représentées. Il est apparent que la disparition du Krypton^{85} est plus lente, et par conséquent le flot sanguin total réduit durant l'infusion de norépinéphrine. La vitesse du flot sanguin corti-



COMPOSANTE	FLOT SANGUIN ML/100 GM/MIN		% ACTIVITÉ INITIALE	
	CONTRÔLE	N.E.	CONTRÔLE	N.E.
I CORTEX	595	440	88	62
II MED. EXT.	85	225	9	28
III MED. INT.	22	33	2	8

Fig. 2 — Comparaison des huit premières minutes de deux courbes de disparition du Kr^{85} avant (ligne complète) et durant (ligne pointillée) l'infusion de 4 µgm/min. de norépinéphrine.

cal calculée d'après la courbe sous norépinéphrine, est légèrement inférieure à la valeur contrôle: 440 ml/100 gm/min. comparativement à 595 ml/100 gm/min. Par contre, la quantité d'activité pénétrant dans cette première composante rapide durant l'infusion de norépinéphrine est réduite à 72% comparativement à 88%, suggérant que le volume du cortex perfusé à un taux rapide est diminué comparativement aux valeurs de contrôle. Une quantité beaucoup plus grande de Krypton pénètre dans la région de la médullaire externe et dans une partie plus ou moins grande du cortex dont le taux de perfusion est nettement supérieur aux valeurs-contrôles pour la médullaire externe: soit de 225 ml/100 gm/min. par rapport à 85 ml/100 gm/min. L'activité initiale de cette composante est passée de 9 à 28%. Le flot sanguin de la médullaire interne a varié dans la même direction que celui de la médullaire externe.

Le gradient de concentration du cortex vers la papille du rein est calculé par le rapport des concentrations du sodium, de l'urée et de l'osmolarité de la papille comparativement au cortex. Les résultats sont ensuite exprimés en considérant le rapport du gradient dans le rein infusé en fonction

TABLEAU III

COMPOSANTE	FLOT SANGUIN ML/100 GM/MIN.		$\frac{\text{INF PAP / CORTEX}}{\text{CONT / CONT PAP / CORTEX}}$		
	CONTRÔLE	N.E.	NA	OSM.	URÉE
Médullaire externe	85	225	.61	.55	.56
Médullaire interne	22	33			

Variations du flot sanguin nutritif dans la médullaire externe et la médullaire interne et du gradient de concentration lors de l'infusion de 4 µgm/min. de norépinéphrine.

du rein contrôle. Au cours de l'infusion de norépinéphrine (4 µgm/min) (Tableau III), les rapports inférieurs à l'unité lorsque les gradients pour le sodium, l'osmolarité et l'urée sont mesurés, signifient que le gradient de concentration médullaire du rein infusé est diminué comparativement à celui du rein témoin. Sur la même figure nous notons que cette diminution du pouvoir de concentration du rein est accompagnée d'une augmentation du flot sanguin dans les médullaires externe et interne. Au cours de ces expériences, parallèlement aux changements produits dans les tissus de la médullaire du rein, nous avons observé du côté infusé, une diminution de la concentration urinaire de l'urée et de l'osmolarité. Le T_{H_2O} du rein infusé est aussi inférieur au rein témoin.

TABLEAU IV

COMPOSANTE	FLOT SANGUIN ML/100 GM/MIN.		
	CONT.	DIB.	DIB. + N.E.
Médullaire ext.	123	129	112
Médullaire int.	20	19	18

SUBSTANCE INFUSÉE	$\frac{\text{INF PAP / CORTEX}}{\text{CONT PAP / CORTEX}}$		
	NA	OSM.	URÉE
Dib. 100 µgm/min.	1	1	1
Dib. 100 µgm/min. + N.E. 4 µgm/min.	.9	.9	.91

Variations du flot sanguin nutritif dans la médullaire externe et la médullaire interne et du gradient de concentration sous dibenzyline (100 µgm/min.) et norépinéphrine (4 µgm/min.) simultanément.

L'infusion de 100 µgm/min. de dibenzyline dans l'artère rénale, n'a pas modifié la pression artérielle et a produit des changements très peu marqués du flot sanguin dans les différentes régions du rein. Au cours de six expériences (*Tableau I*) les flots sanguins moyens en ml/100 gm/min. dans la région du cortex, de la médullaire externe et de la médullaire interne sont pratiquement inchangés. Le pourcentage de l'activité initiale dans chacune de ces régions n'a été que très peu modifié durant l'infusion de dibenzyline. Parallèlement, les gradients de concentration du rein infusé et du rein témoin sont comparables, leurs rapports étant égaux à l'unité (*Tableau IV*).

Lorsque la norépinéphrine (4 µgm/min.) est infusée dans l'artère rénale en même temps que la dibenzyline (100 µgm/min.), cette dernière inhibe complètement l'effet de la norépinéphrine (*Tableau I*). En effet, au cours de cinq expériences, nous avons tout au plus observé une légère diminution du flot sanguin de la médullaire externe. De même, en présence de dibenzyline, la norépinéphrine ne produit plus d'effet sur le gradient de concentration osmolaire dans le rein. Les rapports des gradients pour le sodium, l'urée et l'osmolarité sont beaucoup plus près de l'unité qu'au cours de l'infusion de norépinéphrine seule.

L'indéral (bloqueur des récepteurs adrénergiques beta) infusé dans l'artère rénale (50 µgm/min.) produit des effets semblables à ceux de la norépinéphrine (*Tableau I*). Le flot sanguin cortical est à peu près identique aux valeurs contrôles; 610 ml/100 gm/min., comparativement à 565 ml/100 gm/min. La quantité de Krypton^{85} pénétrant dans cette région est toutefois fortement diminuée; 81% comparativement à 55%. Au niveau de la médullaire externe, nous notons une augmentation considérable du flot sanguin qui est passée de 113 ml/100 gm/min. en moyenne à 238 ml/100 gm/min. Parallèlement, le pourcentage d'activité initiale de cette région est passé de 15 à 39%. Les modifications circulatoires au niveau de la médullaire interne sont comparables à celles de la médullaire externe. Le flot cortical total a diminué de façon marquée alors que celui de la médullaire externe a triplé. La figure 3 représente les huit premières minutes d'une courbe contrôle et d'une courbe durant l'infusion d'indéral chez le même animal au cours d'une expérience typique. Le flot sanguin cortical (ml/100 gm/min.) au cours de ces deux courbes est sensiblement le même mais le pourcentage initial de Krypton^{85} pénétrant dans le cortex lors de la courbe contrôle est beaucoup plus élevé que lors de la courbe enregistrée durant l'infusion d'indéral tel que déjà mentionné. La deuxième composante représentant la médullaire externe et probablement une partie du cortex a une pente beaucoup plus rapide qu'au cours de la courbe contrôle. La quantité de Krypton^{85} pénétrant dans ce compartiment est aussi beaucoup plus élevée. Cette augmentation du flot sanguin de la médullaire externe est accompagnée d'une diminution du

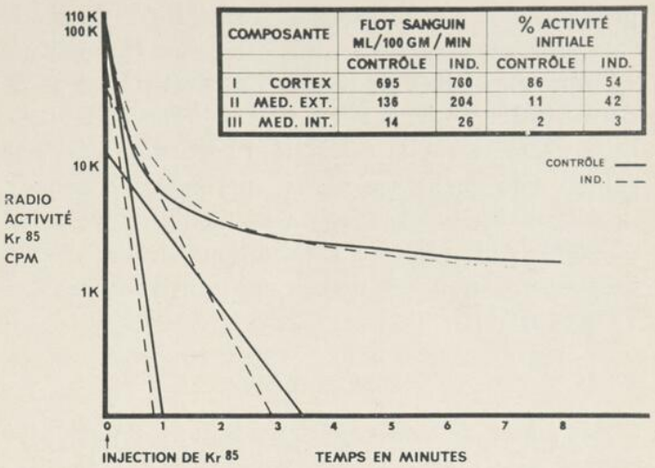


Fig. 3 — Comparaison des huit premières minutes de deux courbes de disparition du krypton 85 avant (ligne complète) et durant (ligne pointillée) l'infusion d'indéral (50 µgm/min.)

TABLEAU V

COMPOSANTE	FLOT SANGUIN ML/100 GM/MIN. CONT.	IND.	IND. + N.E.
Médullaire ext.	113	238	125
Médullaire int.	18	34	18

SUBSTANCE INFUSÉE	$\frac{\text{INF PAP}}{\text{CONT PAP}} / \frac{\text{CORTEX INF}}{\text{CORTEX CONT}}$		
	NA	OSM.	URÉE
Ind. 50 µgm/min.	.75	.75	.68
Ind. 50 µgm/min. + N.E. 4 µgm/min.	1	.9	1

Variations du flot sanguin nutritif dans la médullaire externe et la médullaire interne et du gradient de concentration sous Indéral (50 µgm/min.), et Indéral (50 µgm/min.) et norépinéphrine (4 µgm/min.) simultanément.

gradient de concentation osmolaire dans le rein infusé (*Tableau V*). La norépinéphrine (4 µgm/min.) infusée durant l'administration d'indéral (50 µgm/min.) modifie peu les effets de cette dernière sur la circulation corticale, mais par contre, elle abolit ses effets sur la circulation de la médullaire externe et de la médullaire interne (*Tableau I*). Dans ces conditions, les gradients de concentration des deux reins sont comparables (*Tableau V*).

DISCUSSION

Au cours de ces expériences, nous avons démontré que l'infusion de norépinéphrine directement dans l'artère rénale provoque une augmentation du taux de circulation dans la médullaire du rein, directement reliée à une déplétion du gradient de concentration osmolaire. En effet, en mesurant le taux de filtration glomérulaire et le pourcentage de réabsorption du sodium au niveau tubulaire, nous avons constaté que ce dernier augmente au cours de l'administration de norépinéphrine et d'indéral alors que la concentration tissulaire du sodium diminue. De plus, l'infusion de dibenzyline seule, de dibenzyline et de norépinéphrine ou encore d'indéral et de norépinéphrine diminuent la réabsorption du sodium (*Tableau VI*)

TABLEAU VI

	GRADIENT DE CONCENTRATION	FLOT MÉDULLAIRE	RÉABSORPTION DU SODIUM
N.E.	↓	↑	↑
Dib.	—	—	↑
Ind.	↓	↑	— ↓
Dib. + N.E.	—	—	↓
Ind. + N.E.	—	—	— ↓

Comparaison entre le gradient de concentration, le flot sanguin médullaire et la réabsorption du sodium.

mais elles n'influencent pas la circulation médullaire, et le gradient de concentration osmolaire est inchangé. Il semble donc plausible d'exclure le facteur tubulaire comme responsable des changements produits. Ces résultats confirment l'hypothèse soulevée à mainte reprises que la diminution du gradient osmolaire dans le rein peut dans certaines circonstances être due à l'augmentation du flot sanguin dans la médullaire. En effet, il existe normalement une corrélation entre la quantité de sodium réabsorbée au niveau des anses de Henle et la quantité de sodium qui sort de la médullaire du rein par les vasa recta. Les travaux de Selkurt [15] et Boylan [14] ont démontré qu'au cours de l'hypotension hémorragique alors que la filtration glomérulaire cesse virtuellement, le gradient de concentration osmolaire dans le rein diminue considérablement dû au fait que le sang veineux sortant des vasa recta est plus concentré que celui qui y entre et que l'apport tubulaire dans ces conditions est négligeable. De la même façon, au cours de nos expériences, la réabsorption tubulaire du sodium ne semble influencer que peu le gradient de concentration dans la médullaire qui est plutôt soumis aux variations du flot sanguin dans cette région.

Entre cet effet de la norépinéphrine sur le rein et les constatations cliniques faites dans l'insuffisance cardiaque au début de l'hypertension artérielle, il y a possiblement un lieu étroit. En effet, chez ces patients on note souvent une diminution du pouvoir de concentration urinaire et une diminution de l'excrétion du sodium, surtout devant une surcharge aiguë en sodium; effets identiques à ceux produits par la norépinéphrine. De plus, Barger a démontré que cette diminution de l'excrétion du sodium pouvait être corrigée par la dibenzyline qui dans nos espériences bloque complètement l'effet de la norépinéphrine, aussi bien au point de vue tubulaire que vasculaire.

Nos résultats nous permettent donc de penser que la norépinéphrine augmente la réabsorption du sodium, principalement au niveau du tubule proximal et que si elle l'augmente au niveau de l'anse de Henle, l'augmentation du flot sanguin médullaire est hors de proportion et l'on aboutit comme résultat final à une diminution du gradient de concentration.

La dibenzyline par elle-même produit une augmentation de la fraction du sodium filtrée mais n'affecte pas la distribution intrarénale du flot sanguin. De plus, la dibenzyline inhibe les effets tubulaires et vasculaires de la norépinéphrine et la composition des tissus est inchangée. Ceci est une raison de plus de croire que l'effet tubulaire principal de la norépinéphrine se situe probablement au niveau du tubule proximal. Comme la dibenzyline inhibe les modifications circulatoires aussi bien corticales que médullaires, il nous est impossible de dire si l'effet de la norépinéphrine sur la médullaire du rein est direct ou si au contraire il n'est qu'une réflexion de l'augmentation de la résistance vasculaire corticale et de la diminution du flot sanguin dans cette région en même temps que du flot sanguin rénal total.

L'indéral, en bloquant les récepteurs beta, libère les récepteurs alpha et il est facile de comprendre à ce moment que l'effet vasoconstricteur de la norépinéphrine soit prédominant et que nous assistions à des modifications circulatoires semblables à celles de la norépinéphrine. De plus, la dibenzyline inhibe les effets de l'indéral. L'effet de l'indéral sur l'excrétion urinaire du sodium est l'inverse de ce que nous croirions. Mais il est possible que les récepteurs beta aient un rôle à jouer dans la réabsorption du sodium à un site différent du tubule. Ceci pourrait expliquer le fait que l'indéral inhibe l'effet tubulaire de la norépinéphrine.

De ces résultats préliminaires il nous est donc possible de conclure que la diminution du gradient de concentration osmolaire dans le rein produit par la Norépinéphrine est due à l'augmentation du flot sanguin médullaire. La dibenzyline inhibe complètement cet effet. L'indéral produit par lui-même un effet semblable à celui de la norépinéphrine; par contre, il ne potentialise pas l'effet de cette dernière, au contraire il l'inhibe partiellement.

Résumé

L'auteur a étudié chez des chiens l'influence de la circulation dans la medullaire du rein sur le gradient de concentration osmolaire. Il conclut que la diminution du gradient de concentration osmolaire dans le rein produit par la norépinéphrine est due à l'augmentation du flot sanguin médullaire. La dibenzyline inhibe complètement cet effet. L'indéral produit par lui-même un effet semblable à celui de la norépinéphrine; par contre, il ne potentialise pas l'effet de cette dernière, au contraire, il l'inhibe partiellement.

Summary

The author studied in dogs the influence of circulation in the renal medulla upon the osmotic concentration gradient. He concludes that norepinephrine causes an increase in the medullary blood flow, thereby causing a decrease in the renal osmotic concentration gradient. This effect is completely blocked by dibenzyline. The effect of inderal was also studied and an apparent paradox delineated.

BIBLIOGRAPHIE

1. TRUETA, J.; BARCLAY, A. E.; DANIEL, P. M.; FRANKLIN, K. J. et PRICHARD, M. M. L.: Studies on the Renal Circulation. Charles C. Thomas, édit., Springfield, 1947.
2. INSULL, W.; TILLOTSON, I. G; et HAYMAN, J. M. Jr.: Distribution of the blood flow in the rabbit kidney. *Am. J. Physiol.*, **163**: 676, 1950.
3. BLOCK, M. A.; WAKIM, K. G. et MANN, F. C.: Certain features of the vascular beds of the corticomedullary and medullary regions of the kidney. *Arch. Path.*, **53**: 437, 1952.
4. FRANKLIN, K. J.; McGEE, L. E. et ULLMANN, E. A.: Effects of severe asphyxia on the kidney and urine flow. *J. Physiol.*, **112**: 43, 1951.
5. HOUCK, C. R.: Alterations in renal hemodynamics and function in separate kidneys during stimulation of renal artery nerves in dogs. *Am. J. Physiol.*, **167**: 523, 1951.
6. HOFF, E. C.; KELL, J. F. Jr.; HASTINGS, N.; SHOLES, D. M. et GRAY, E. H.: Vasomotor cellular and functional changes produced in kidney by brain stimulation. *J. Neurophysiol.*, **14**: 317, 1951.
7. WIRZ, H.; HARGITAY, B. et KUHN, W.: Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Gryoskopie. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, **9**: 196, 1951.
8. GOTTSCHALK, C. W. et MYLLE, M.: Micropuncture Study of the mammelian urinary concentrating mechanism. *Am. J. Physiol.*, **196**: 927, 1959.
9. KRAMER, K.; THURAU, K. et DEETJEN, P.: Hämodynamik des Nierenmarks. I. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, **270**: 251, 1960.
10. THURAU, K.; DEETJEN, P. et KRAMER, K.: Hämodynamik des Nierenmarks. II. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, **270**: 270, 1960.
11. THORBURN, G. D.; KOPALD, H. H.; HERD, J. A.; HOLLENBERG, M.; O'MORCHOE, C. C. C. et BARGER, A. C.: Intrarenal distribution of nutrient blood determined with krypton^{85} in the unanesthetized dog. *Circulation Res.*, **13**: 290, 1963.
12. CARRIERE, S.; THORBURN, G. D.; O'MORCHOE, C. C. C. et BARGER, A. C.: Intrarenal distribution of blood flow in dogs during hemorrhagic hypotension. *Circulation Res.*, (sous presse).
13. SPARKS, H. V.; KOPALD, H. H.; CARRIERE, S.; CHIMOSKEY, J. E. et BARGER, A. C.: Intrarenal distribution of blood flow in dogs with chronic congestive heart failure. *The Physiologist*, **8**: 277, 1965.
14. BOYLAN, J. W. et ASSHAWER, E.: Depletion and restoration of the medullary osmotic gradient in the dog kidney. *Pflügers Archiv.*, **276**: 99, 1962.
15. SELKURT, E. E. et ELPERS, M. J.: Influence of hemorrhagic shock on renal hemodynamics and osmolar clearance in the dog. *Am. J. Physiol.*, **205**: 147, 1963.

L'ACTION FIBRINOLYTIQUE DU COMPLAMIN (R)[1]

RAPPORT PRÉLIMINAIRE

Pierre HAREL et Jacques GAUTHIER [2]

INTRODUCTION

Le système fibrinolytique est un des sujets d'actualité en médecine et, récemment, plusieurs auteurs se sont efforcés de faire le point sur la question (5, 10).

A) *Définition et description du système fibrinolytique.*

En simplifiant, on peut dire que le système fibrinolytique est l'ensemble des réactions chimiques conduisant à la digestion de la fibrine par la plasmine. Celle-ci est une enzyme protéolytique dont le substrat principal est la fibrine mais qui peut hydroliser également le fibrinogène, la proaccélérine, (facteur V), le facteur antihémophilique (F.A.H.) et quelques autres protéines dont la caséine. Elle possède aussi une activité estérasique similaire à la thrombine.

La plasmine provient de l'action d'activateurs sur son précurseur, le plasminogène, forme sous laquelle elle existe normalement dans le sang. Parmi les activateurs, on peut distinguer suivant leur provenance:

1. la streptokinase d'origine bactérienne;
2. Les activateurs tissulaires, extraits de différents organes;
3. le ou les activateurs sanguins;
4. l'urokinage que l'on retrouve normalement dans l'urine des humains.

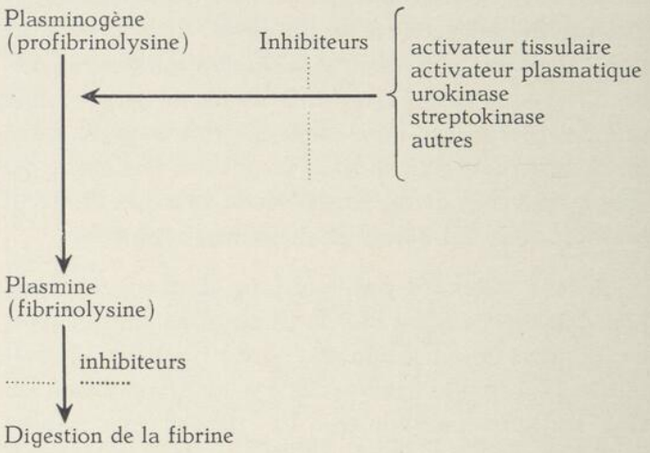
Il convient d'ajouter que le sang contient normalement des antiactivateurs et des antiplasmines dont le rôle consiste à tenir en échec la fibrinolyse.

B) *Rôle physiopathologique du système fibrinolytique.*

Ce système, semble-t-il, entre en jeu pour limiter le volume des caillots qui se forment sur les parois vasculaires lésées. Alexander (10) a récemment démontré que la thrombine pouvait déclancher la fibrinolyse.

On croit même généralement que le système fibrinolytique intervient pour détruire la fibrine qui se déposerait de façon continue sur les parois des vaisseaux pour en constituer une partie quasi intégrante. Il s'établirait un équilibre entre la production de fibrine et sa destruction.

SCHÉMA DE LA FIBRINOLYSE



Certains états physiologiques comme l'exercice, d'autres comme l'anxiété, certaines substances physiologiques comme l'adrénaline et d'autres causes par exemple: l'ischémie, les pyrogènes, l'acide nicotinique provoquent la décharge dans la circulation d'activateurs et augmentent l'activité fibrinolytique du sang. Dans ces cas, l'activité est plutôt de courte durée et la concentration de plasmine formée n'est importante qu'au niveau du caillot.

Pour Sherry (11, 1) et son groupe, dans les conditions physiologiques, l'activité fibrinolytique est locale, les antiplasmines dans le sang ayant un grand pouvoir neutralisateur, mais surtout à cause de l'absorption sélective du plasminogène sur la fibrine du caillot.

Dans les états pathologiques, il y a au contraire hyperplasminémie, les activateurs agissant sur le plasminogène en phase liquide et la capacité de neutralisation des antiplasmines étant débordée. La dégradation du fibrinogène, des facteurs V et VIII entraîne les troubles hémorragiques.

C) *La fibrinolyse thérapeutique*

Il découle de cela qu'un activateur en concentration suffisante pour obtenir la lyse au niveau du caillot, mais insuffisante pour produire l'hyperplasminémie, pourrait être utilisé dans le but de dissoudre les caillots des thromboses ou des embolies. Les indications actuelles de cette thérapeutique sont résumées par Pelchet (10).

La streptokinase est dans le moment la substance la plus utilisée. Mais la présence quasi universelle d'anticorps chez les individus, les réactions pyré-

[1] 7-2-hydroxy-3-(N-2-hydroxy-éthyl-N-méthylamino)-propyl-1, 3-diméthylxanthine-pyridine-3-carboxylate.

[2] Hématologistes, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal.

tiques, la surveillance difficile de son administration ont restreint son emploi.

L'urokinase (6), dont la purification semble mise au point, non antigénique et de surveillance moins délicate, la remplacera avantageusement.

Par ailleurs, les substances libérant les activateurs endogènes présentent un grand intérêt même si leur utilité clinique, comme agent fibrinolytique, n'est pas démontrée. Le travail préliminaire que nous présentons concerne un de ces produits, un dérivé xanthinique de l'acide 3-pyridine-carbonique: Complamin. (7-2-hydroxy-3-(N-2-hydroxy-éthyl-N-méthylamino)-propyl-1, 3-diméthylxanthine-pyridine-3-carboxylate.)

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le coagulogramme, tel que pratiqué, comprend: temps de saignement (Duke); temps de coagulation (Lee & White); numération des plaquettes; rétraction du caillot; temps de Quick; dosage de la prothrombine (12); temps de thromboplastine partielle (12); taux de fibrinogène (12); temps de lyse sur sang total (non dilué); temps de lyse par précipitation des euglobulines du plasma.

L'acide epsilon aminocaproïque (Lederle) a été ajouté au moment du prélèvement pour obtenir des concentrations finales de 35 mgrs% et de 13 mgrs%.

Le dosage du F.S.F. étant fait selon la méthode de Nussbaum et Morse (9).

SUJETS DE L'ÉTUDE

27 malades (hospitalisés à Notre-Dame-de-la-Merci) ayant un coagulogramme normal ont été choisis pour cette étude. L'âge varie de 39 à 83 ans, la moyenne étant de 61 ans.

Nous avons étudié l'effet sur ce coagulogramme:

a) de Complamin i.v., à dose de 300 mg 15 minutes et une heure après injection;

b) de Complamin per os, à dose de 900 mg par jour (divisée en 3 prises) après deux à trois semaines de traitement.

Dans un nombre restreint, nous avons:

1. ajouté l'AEAC au moment du prélèvement;
2. mesuré le taux de F.S.F. (facteur XIII) avant et après l'injection de Complamin.

RÉSULTATS

1) On a pu constater que l'injection intraveineuse de Complamin, à la dose de 300 mg, n'affecte que le temps de lyse. Le reste du coagulogramme n'est pas modifié. Les résultats sont en accord avec l'ensemble de la littérature.

2) La grande majorité des sujets qui ont pu être étudiés, après deux à trois semaines de Complamin par voie orale à dose de 900 mg, ne présentent aucun changement, y compris le temps de lyse du sang total et le temps de lyse euglobulinique.

3) L'effet fibrinolytique est clairement démontré (voir Tableau I), de même que la sensibilité supérieure du temps de lyse euglobulinique sur le temps de lyse du sang total. L'action fibrinolytique est rapide et plutôt de courte durée. Quinze minute après l'injection, la lyse est complète par la méthode de lyse du caillot du sang total dans 42% des cas et, dans 88% des cas après précipitation des euglobulines plasmatiques. Le retour à la normale une heure après l'injection s'observe dans 96% des cas par la première méthode et dans 31% des cas par la seconde méthode.

TABLEAU I

LYSE IN VITRO APRÈS COMPLAMIN I.V. (300 mgrs)
27 SUJETS

	Sang total		*Euglobulinique*	
	15′ après	60′ après	15′ après	60′ après
Complète	11	1	23	12
Incomplète	7	0	1	3
Traces	6	0	2	3
Absence	2	25	0	8

4) Addition d'acide epsilon-aminocaproïque. L'addition dans le système in vitro (ou lyse du caillot de sang total ou euglobulines plasmatiques) à la concentration de .0004 M permettrait d'établir que le phénomène fibrinolytique résulte d'un excès de plasmine ou d'activateurs (4). L'inhibition à cette concentration plaide en faveur d'un excès d'activateurs. Dans le cas présent, l'A.E.A.C. a été utilisé à des concentrations plus grandes. Dans quatre cas, la concentration était de 35 mg% ou .0025 M et, dans les quatre autres cas, 13 mg% ou .001 M. L'effet inhibiteur sur la lyse est net dans les quatre premiers cas (voir Tableau II); pour les quatre autres cas, l'effet inhibiteur ne se manifeste que sur la lyse du caillot du sang total mais non sur le temps de lyse euglobulinique.

L'interprétation de ces faits est difficile si l'on adhère aux données ci-haut mentionnées.

Cependant, pour Maxwell R.E. et al. (7), l'inhibition par A.E.A.C. ne permet pas de distinguer sûrement entre l'effet d'activateur ou de plasmine. Ils prouvent que l'A.E.A.C. dans les systèmes utilisant soit le sang, soit le plasma, agit en grande partie en potentialisant les antiplasmines ou d'autres inhibiteurs.

Il est possible que, dans nos quatre derniers cas, l'absence d'inhibition par A.E.A.C. dans le test

euglobulinique s'explique par la forte diminution des antiplasmines dans ce système. A la concentration utilisée (0.001 M), l'A.E.A.C. agirait principalement en augmentant l'action des antiplasmines.

TABLEAU II

EFFET SUR LA LYSE IN VITRO DE L'ACIDE EPSILON AMINOCAPROÏQUE AJOUTÉ AU SANG TOTAL AU MOMENT DU PRÉLÈVEMENT (8 SUJETS)

(15 min. après COMPLAMIN I.V. 300 mgrs)

Lyse sang total		*Lyse euglobulinique*	
Sans epsilon	Avec epsilon	Sans epsilon	Avec epsilon
Compl.	abs.	50′	3 hres
Traces	abs.	4 hres	abs.
Traces	abs.	inc. 4 hres	absc. 4 hres
Inc.	abs.	90′	145′
Compl.	abs.	45′	55′
Compl.	abs.	20′	30′
Compl.	abs.	25′	30′
Compl.	abs.	20′	30′

5. Effet du Complamin sur le taux de F.S.F. On sait que la thrombine dégrade le fibrinogène en produisant un monomère de la fibrine et deux fibrinopeptides A et B. La polymérisation des monomères constitue la fibrine dite soluble qui est stabilisée ou rendue insoluble sous l'action du facteur de stabilisation de la fibrine activée. Le F.S.F. est activé par la thrombine en présence d'ion Calcium (Ca^{++}). La fibrine dite soluble est plus sensible à l'action de la plasmine que la fibrine stabilisée. La proportion de fibrine stabilisée dépend du taux de F.S.F., mais cependant le rapport n'est pas linéaire. Il était donc intéressant de voir l'influence de Complamin sur le taux de F.S.F., espérant trouver là un des mécanismes par lequel Complamin peut avoir son effet fibrinolytique. Le Tableau III montre que 15 à 60 minutes après injection de Complamin, le taux de F.S.F. est légèrement diminué. En général, on note une différence d'une dilution. Après 3 heures, le taux est revenu à la normale.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Le Complamin possède une activité fibrinolytique certaine, par voie veineuse, mais de courte durée ainsi que le mentionnent la plupart des auteurs. Suivant la méthode avec laquelle on mesure, elle dure environ 30 à 60 minutes. Par

TABLEAU III

EFFET DE COMPLAMIN I.V. 300 mgrs SUR LE TAUX DE F.S.F. (9 SUJETS)

Pré.	15′	60′	180′
001233	000122	000123	001233
012233	001223	001233	012333
001234	000122	000111	001233
012344	001233	000122	001233
001233	000123	000123	001233
012334	000123	000133	001233
012344	001222	000123	012333
001234	000122	000123	001233
012333	012233	012333	012333

contre, par voie orale, à des doses quotidiennes modérées, l'effet est nul.

Nous n'avons malheureusement pas fait l'expérience des injections intra-veineuses répétées de Complamin. Amery A. et al. (2) confirmaient dernièrement les résultats antérieurs concernant l'épuisement de l'action de Complamin à la suite d'injections successives (300 mg i.v. aux 4 heures, pour un total de 4 injections). Ils ont démontré que ce phénomène n'est pas dû à la disparition ou à la diminution des précurseurs du plasminogène ni à l'augmentation des inhibiteurs. Contrairement à d'autres auteurs, ils ont observé un effet fibrinolytique du précipité euglobulinique sur plaque fibrine chauffée et non chauffée (fibrine débarrassée du plasminogène et fibrine non débarrassée du plasminogène).

Il semble bien démontré que les injections répétées conduisent à l'épuisement de l'action de la substance. Il serait cependant capital de savoir si l'injection continue peut permettre d'obtenir un effet prolongé; en d'autres termes, si Complamin administré de cette façon produirait un effet d'une durée un peu plus longue (3). McNicoll et Douglas (8), étudiant deux sujets normaux (infusion d'1½ h. et d'1 heure) observent la disparition quasi complète de l'activité à la 30ième minute. Il est certain que si l'infusion à des doses suffisantes de Complamin de façon continue ne permet pas de maintenir un taux d'activité fibrinolytique suffisant durant une période assez longue, son emploi comme agent thrombolytique ne doit être envisagé qu'avec peu d'espoir. L'étude de cette question devrait être reprise avant de conclure de façon définitive.

Le mécanisme d'action de Complamin pose un autre problème important. On admet en général

que le Complamin libère un activateur. L'inhibition par l'acide epsilon-aminocaproïque plaide en faveur de cette hypothèse mais on a vu qu'il faut interpréter avec prudence. D'autre part, on sait que Complamin in vitro est inactif et n'agit qu'in vivo. Comment expliquer la résistance aux doses répétées observée par les auteurs ? Plusieurs hypothèses peuvent être émises: d'abord, la quantité ou la réserve d'activateurs pourrait être limitée et son renouvellement plutôt lent; il serait intéressant de voir en combien de temps cette résistance disparaît; soit encore que Complamin augmente l'activité des inhibiteurs en même temps qu'elle libère l'activateur — cette explication semble éliminée par les observations d'Amery et al. (2); soit enfin que le mécanisme par lequel Complamin libère l'activateur devient lui-même résistant. Dans ce cas, il faudrait admettre que le mécanisme de libération d'activateurs par l'exercice et celui du Complamin sont différents, ce qui expliquerait que l'injection préalable de Complamin n'empêche pas l'action fibrinolytique subséquente de l'exercice. Plutôt que de supposer l'existence d'activateurs différents, on concevrait l'existence d'un activateur mis en circulation par des moyens différents. L'identité de cet activateur reste encore inconnue. Plusieurs auteurs supposent qu'il s'agit de l'Urokinase; mais l'Urokinase n'a jamais pu être mis en évidence dans le sang et d'autre part, après injection d'acide nicotinique, il a été impossible de démontrer une augmentation de l'Urokinase dans les urines.

Le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé; les points d'interrogation soulevés méritent d'être étudiés et sont susceptibles d'apporter quelque lumière sur le mécanisme du système fibrinolytique en général.

L'abaissement faible du F.S.F. qui a été observé ne joue probablement pas un rôle important dans la fibrinolyse causée par Complamin. Cette action cependant devra être précisée en employant des doses plus élevées et en mettant en parallèle l'action fibrinolytique et la chute de F.S.F.

Résumé

Les auteurs ont présenté une étude sur l'action fibrinolytique du Complamin (R) par voie intraveineuse et orale. Ils constatent que par voie orale cette activité fibrinolytique est nulle.

Summary

The authors studied the fibrinolytic action of Complamin (R) by intravenous and oral administration. They conclude that there is no fibrinolytic activity of Complamin received through the oral route.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALKJAERSIG, N.: The activation of plasminogen in vitro and in vivo. Anticoagulants and fibrinolysins. p. 365-375. R. L. MacMillan and J. F. Mustard, édit., 1961.
2. AMERY, A. et coll.: Enhancing blood fibrinolytic activity by a niacin compound. *Am. J. Med. Sc.*, **249**: 92-96, 1965.
3. AMERY, A. et coll.: L'influence d'un dérivé du niacin sur le système fibrinolytique de l'homme. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.*, **2**: 70-85, 1962.
4. Blood coagulation, hemorrhage and thrombosis. p. 462-464. L. M. Tocantins and L. A. Kazel, édit., 1964.
5. *Brit. Med. Bull.*, **20**: no 3.
6. FLETCHER, P. Anthony et coll.: The development of urokinase as a thrombolytic agent. Maintenance of a sustained thrombolytic state in man by its inravenous infusion. *J. Lab. Clin. Med.*, **65**: 713-731, 1965.
7. MAXWELL, E. R. et coll.: Effects of some amino acids on the inhibition of plasmin by antiplasmin. *Biochem. Biophys. Acta*, **99**: 342-351, 1965.
8. McNICOL, G. P. et DOUGLAS, A. S.: Studies with complamin, a nicotinic acid theophylline ester, as a fibrinolytic agent. *Brit. Med. J.*, **1**: 1149-1153, 1965.
9. NUSSBAUM, Murray et MORSE, B. S.: Plasma Fibrin Stabilizing factor activity in various diseases. *Blood*, **23**: 669-678, 1964.
10. PECHET, L.: Fibrinolysis. *New Engl. Med. J.*, **273**: 966-973, 1024-1033, 1965.
11. SHERRY, Sol. et coll.: *Progress in Hematology*, **3**: 244-266, 1962.
12. SISE, H. S. et coll.: Blood coagulation factors in total body irradiation. *Blood*, **18**: 702-709, 1961.
13. SWEENEY, W. M.: Aminocaproic acid, an inhibitor of fibrinolysis. *Am. J. Med. Sc.*, **249**: 116-128, 1965.

ÉVALUATION COMPARATIVE DES PROPRIÉTÉS ANTIDÉPRESSIVES DE L'OPIPRAMOL, DE L'IMIPRAMINE ET DU PLACEBO DANS LA DÉPRESSION NÉVROTIQUE [1]

Léon TÉTREAULT [2], Pierre DOUCET [3], André BLANCHET [4] et Jean-Marc BORDELEAU [5]

La dépression névrotique est une entité clinique dont le traitement demeure problématique. L'efficacité thérapeutique de la médication antidépressive doit être distinguée des facteurs non pharmacologiques qui peuvent influencer l'évolution naturelle de la maladie. La littérature médicale actuelle reflète l'importance de cet état de choses. McNair (8) soutient que la prescription des antidépresseurs demeure un acte empirique dans le traitement des dépressions névrotiques. Lehmann (7), dans une revue fouillée de la question, opine dans le même sens. Finalement une étude récente de Wechsler, Grosser et Greenblatt (15) recommande l'emploi du placebo pour permettre une évaluation plus objective. Une première étude (9) nous a permis de situer ces problèmes, surtout dans le champ de la dépression névrotique, puisque dans la dépression endogène, l'action médicamenteuse paraît plus claire et plus certaine.

L'avènement de l'imipramine, dérivé de l'iminodibenzène, comme premier psychoanaleptique, fut suivi par la découverte de nouvelles substances antidépressives aux structures moléculaires voisines de celle-ci. En 1961, Schindler et Blattner (12) firent la synthèse d'une dérivé de la diazépine, la dibensazépine. Cette nouvelle substance, l'opipramol, est composée d'un noyau iminostilbène et d'une chaîne latérale identique à celle de la perphénazine (Fig. 1). Le noyau principal diffère de celui de l'imipramine par la présence d'une double liaison entre les deux carbones centraux.

Parmi l'abondante littérature sur l'opipramol, nous retenons quelques travaux sur le traitement des états névrotiques (4, 10, 11, 14) et d'autres qui portent sur des groupes spécifiques de malades, v.g. enfants souffrant de troubles psychosomatiques (13), vieillards (5), ou sur des pathologies précises comme l'ulcus gastro-duodénal (3). Plusieurs travaux étudient l'action antidépressive de l'opipramol et quelques-uns comportent des mesures de contrôle. Azima et coll. (1) ont démontré, en comparant l'opipramol au placebo, la présence d'une action antidépressive significative et ils ont conclu, dans un autre travail (2), que l'opipramol est plus efficace que la désipramine par rapport au placebo.

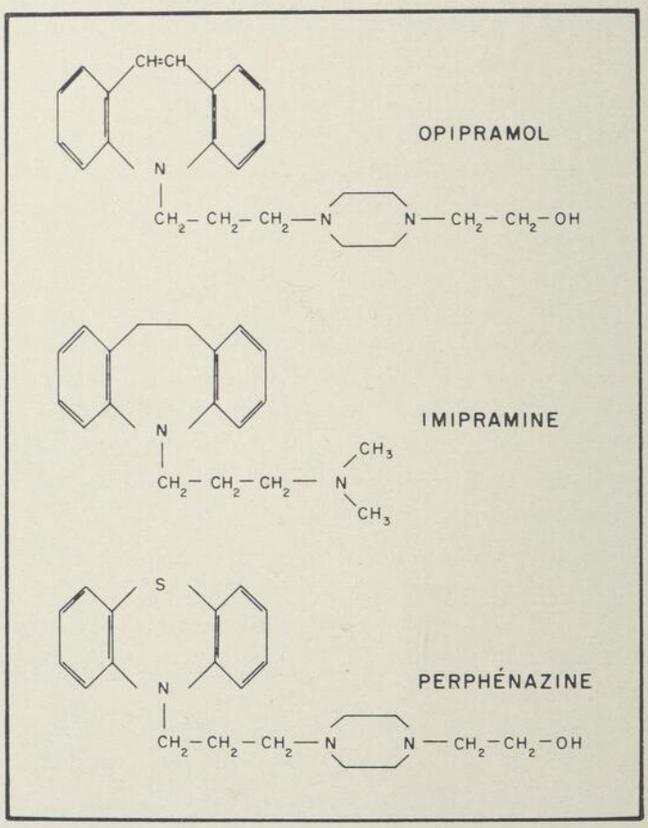


Fig. 1

Dans cette étude, nous voulons, d'une part, étudier l'action de l'opipramol et de l'imipramine par rapport au placebo et, d'autre part, comparer l'action des deux médicaments dans le traitement de la dépression névrotique.

MÉTHODES

Cette étude a porté sur 33 malades de sexe féminin qui selon les critères diagnostiques de Kiloh et Garside (6) souffraient de réaction dépressive névrotique. Ces critères, pour ce type de dépression, sont les suivants: 1) person-

[1] Ce travail a été accompli à l'Institut Albert-Prévost grâce à la coopération de toute l'équipe médicale (psychiatre-chef, docteur Camille Laurin) et à l'assistance de Geigy (Canada) Ltd.

[2] M.Sc., F.C.P.C.; assistant professeur de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal; directeur-adjoint, Service de Recherche, Hôpital Saint-Jean-de-Dieu, Montréal — Gamelin.

[3] Psychiatre, Institut Albert-Prévost, Montréal.

[4] Résident, Institut Albert-Prévost, Montréal.

[5] Professeur agrégé de Psychiatrie, Université de Montréal; directeur, Service de Recherche, Hôpital Saint-Jean-de-Dieu, Montréal — Gamelin.

nalité prémorbide: traits obsessionnels, traits hystériques, sentiment d'infériorité, découragement facile; 2) facteurs déclenchants: dépression réactionnelle, début soudain; 3) variabilité de l'humeur: dépression plus marquée le soir; insomnie vespérale, auto-compassion; irritabilité; hypochondrie et traits hystériques au cours de la maladie actuelle.

Cette description de symptômes a permis de constituer un groupe homogène de malades et d'éliminer ceux qui présentaient une dépression endogène (psychotique) ou uniquement un symptôme dépressif.

Cette étude comparative portait sur trois termes: opipramol, imipramine et placebo. La posologie de l'opipramol fut, pour les trois premiers jours, de 100 mg par jour (4 dragées de 25 mg), pour le 4e, 5e et 6e jour de 150 mg par jour et du 7e jour à la fin de l'étude de 200 mg par jour. Pour l'imipramine, la posologie fut, pour les mêmes périodes, de 50 mg, 75 mg et 100 mg, (4, 6 et 8 dragées par jour). Les patients sous placebo recevaient dans le temps des dragées identiques en nombre égal.

L'étude à double insu ne permettait ni aux malades, ni au personnel traitant, d'identifier le médicament administré. Aucun numéro de code n'était utilisé: les dragées étaient mises sous enveloppes n'indiquant que le nom du patient et le jour du traitement. Les malades furent groupées en 11 blocs de 3; les patientes de chaque bloc constituaient un groupe traité et évalué par le même psychiatre. Les trois termes de la comparaison étaient attribués selon une table de nombres au hasard, aux trois malades de chacun des blocs. L'emploi de tels blocs casualisés (randomized blocks) a permis de contrôler les variations entre les psychiatres qui ont collaboré à cette étude.

Pour standardiser les conditions expérimentales et réduire les facteurs de variation, seule la psychothérapie de support fut permise et limitée à trois séances de 30 minutes par semaine. Une capsule de 500 mg d'ethchlorvynol (Placidyl) fut donnée de façon constante à tous les soirs de l'expérience. Cet hypnotique, et lui seul, pouvait être répété à la dose de 200 mg aussi souvent que nécessaire pendant la nuit (p.r.n.). Il était aussi permis d'utiliser la chlorpromazine par voie intramusculaire, à la dose de 50 mg, si l'état de la malade l'exigeait (p.r.n.). Les patientes ne reçurent aucune autre médication pendant toute la durée de l'étude.

L'intensité de la dépression fut mesurée de façon ordinale par l'échelle de Wechsler (16) le jour précédant le début du traitement, au 14e, 28e et 42e jour de l'expérience. Cette échelle d'appréciation symptomatique mesure: a) la disposition d'esprit et sentiment du malade: 14 questions dont les réponses quantifiées sont cotées de 1 à 4 ou 6; b) symtômes accusés par le malade au sujet de ses fonctions physiologiques: 5 questions, cotées de 1 à 4; c) observations de l'examinateur: 9 questions, cote maximum variable de 3, 4 ou 6. La cote totale de cette échelle peut donc varier de 28 à 131. En plus de cette évaluation faite toutes les deux semaines, furent colligés à toutes les semaines: 1) les effets scondaires; 2) le poids des patients; 3) le nombre de capsules d'ethchlorvynol (200 mg), données en p.r.n.; 4) le nombre d'injections de chlorpromazine (50 mg) données en p.r.n.

Le plan expérimental de cette étude comprenait les principales mesures de contrôle suivantes: 1) comparaison à trois termes: médicament étudié, médicament standard et placebo; 2) technique à double insu; 3) attribution des médicaments au hasard à l'intérieur de blocs casualisés; 4) standardisation des conditions expérimentales: groupe homogène de patientes, posologie fixe des médicaments à l'étude, trois entrevues ne dépassant pas 30 minutes par semaine, traitement et évaluation des patientes d'un même bloc par un même psychiatre; 5) les notateurs n'ont jamais fait la somme des cotes et n'avaient jamais en main les résultats précédents; 6) quantification des résultats; 7) analyses statistiques non paramétriques (Tests de T de Wilcoxon et χ^2) et paramétriques (analyse de variance à deux dimensions).

RÉSULTATS

A) *Évolution chronologique de la dépression* (Tableau I, Fig. 2 et 3)

En ne tenant compte que de la cote totale obtenue par l'échelle de Wechsler, nous avons défini l'évolution de la dépression chez les malades. La moyenne de ces cotes totales, déterminée pour les trois groupes à quatre temps différents de l'expérience, permet d'établir une courbe chronologique pour chacun des trois termes de la comparaison. Avant le début de la médication, les trois groupes ont des cotes totales moyennes équivalentes: 79.7, 80.7 et 81.2 (Tableau I). La cote de dépression va en diminuant pour chaque groupe et cette diminution est constante sauf pour le groupe traité au placebo qui, le 28e jour, montre une élévation de la cote moyenne (Fig. 2 et 3) rappelant la

TABLEAU I

ÉVOLUTION CHRONOLOGIQUE DE LA DÉPRESSION
Evaluation de Wechsler

Médicament	N	*Cote totale moyenne de dépression*			
		avant	14e jour	28e jour	42e jour
Opipramol	11	79.7	61.2	60.0	58.1
Imipramine	11	80.7	63.1	51.9	50.6
Placebo	11	81.2	69.5	74.3	65.2

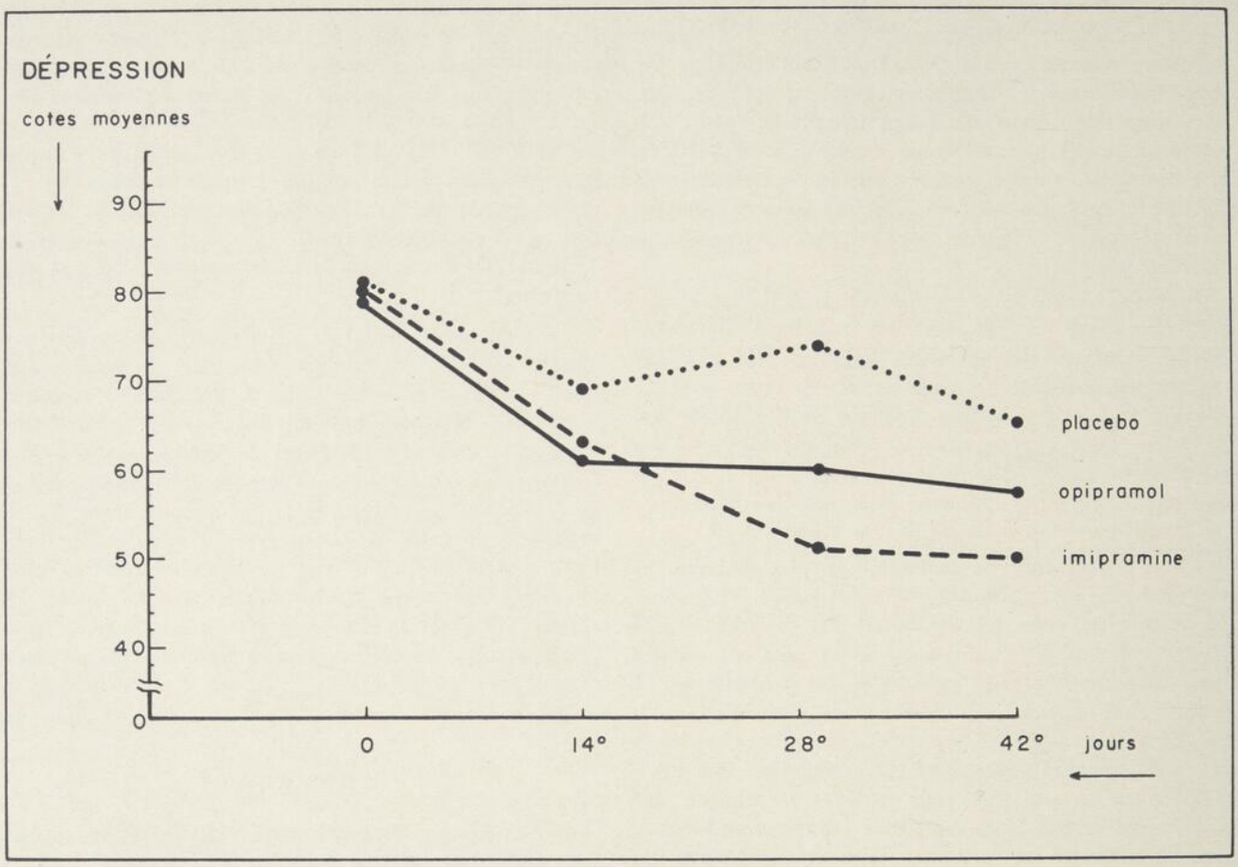

DÉPRESSION
cotes moyennes
90
80
70
60
50
40
0
0
14°
28°
42°
jours
placebo
opipramol
imipramine

Fig. 2

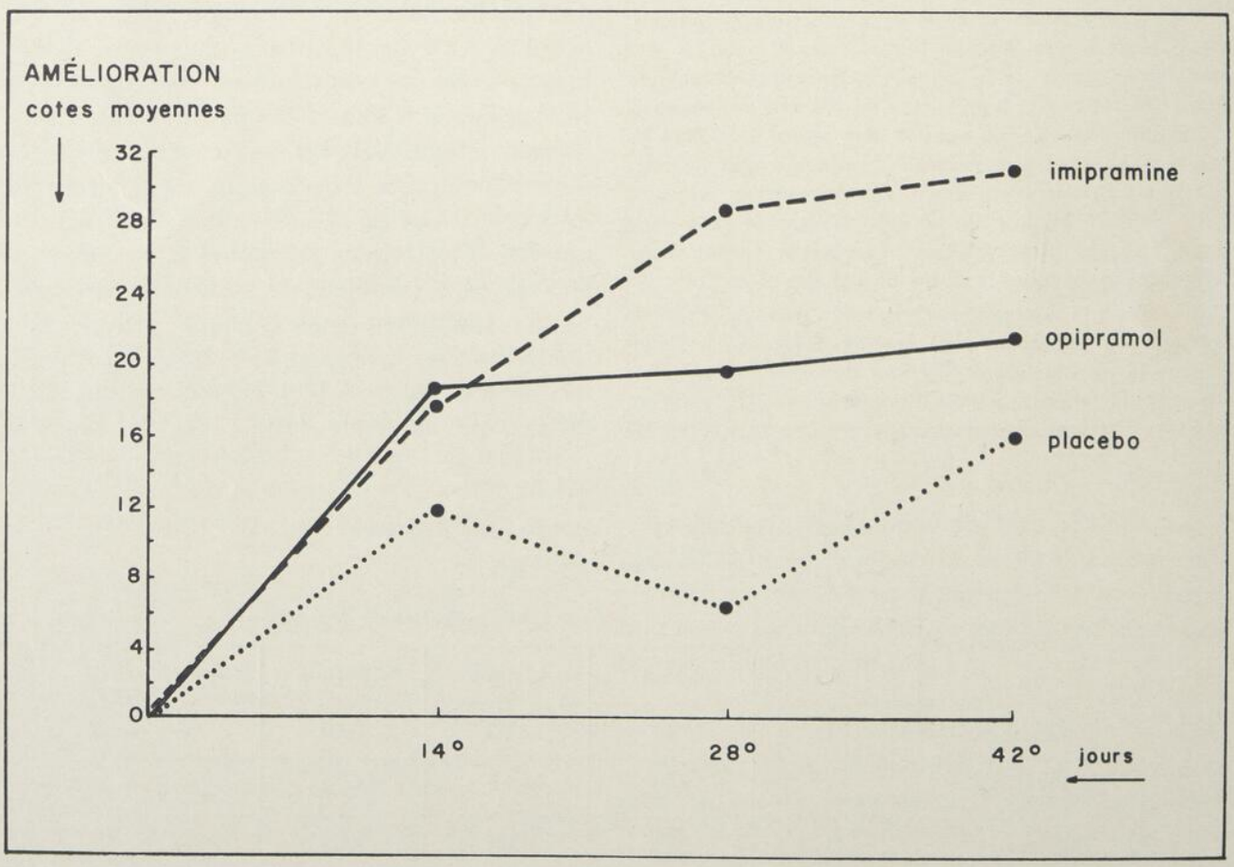

AMÉLIORATION
cotes moyennes
32
28
24
20
16
12
8
4
0
14°
28°
42°
jours
imipramine
opipramol
placebo

Fig. 3

variabilité spontanée des syndromes dépressifs névrotiques.

B) *Importance de l'amélioration de la dépression* (Tableau II)

Les résultats moyens permettent de constater que les trois groupes de malades s'améliorent pendant cette étude. Cette amélioration moyenne fait l'objet d'une analyse statistique dont les résultats sont rapportés au Tableau II. Pour chaque groupe de patientes, l'amélioration est évaluée par la différence entre la cote totale de dépression observée avant le début du traitement et celle du 14e, 28e et 42e jour. Puisque le patient est son propre témoin

TABLEAU II

AMÉLIORATION DE LA DÉPRESSION

Evaluation de Wechsler

Médicament	14e jour			28e jour			42e jour		
	amélioration moyenne *	Tw **	p	amélioration moyenne	Tw	p	amélioration moyenne	Tw	p
Opipramol	18.5	1	< .01	19.7	0	< .01	21.6	0	< .01
Imipramine	17.6	1	< .01	28.8	0	< .01	30.1	0	< .01
Placebo	11.9	4.5	< .01	6.8	15	n.s.	16.0	5.5	< .02

* L'amélioration est évaluée par la différence entre la cote de dépression avant le traitement et aux jours considérés soit au 14e, 28e et 42e jour.

** Tw = la statistique T du test de Wilcoxon.

TABLEAU III

ÉVALUATION COMPARATIVE DES ANTIDÉPRESSEURS

Evaluation de Wechsler

Temps	*Comparaison*	N utile **	Différence moyenne des cotes de dépression ***	Tw	p
Avant	I * vs P *	11	— 0.5	29.0	n.s.
	O * vs P	10	— 1.5	25.0	n.s.
	I vs O	11	+ 1.0	32.0	n.s.
14e jour	I vs P	10	— 6.4	16.5	n.s.
	O vs P	10	— 8.3	7.0	< .05
	I vs O	11	+ 1.9	32.5	n.s.
28e jour	I vs P	11	— 22.4	0	< .01
	O vs P	11	— 14.3	4.0	< .02
	I vs O	11	— 8.1	13.0	n.s.
42e jour	I vs P	11	— 14.6	11.5	< .05
	O vs P	11	— 7.1	22.5	n.s.
	I vs O	11	— 7.5	17.5	n.s.

* I = imipramine; P = placebo; O = opipramol.

** N utile = nombre de paires de patients dont la différence entre les cotes évaluant la dépression n'est pas égale à zéro.

*** Les différences sont toujours 1 — P, O — P et I — O.

et que les données sont ordinales, nous avons utilisé le test de T de Wilcoxon. Pour l'opipramol et l'imipramine, l'amélioration est significative à un seuil de probabilité de .01 au 14e, 28e et 42e jour. Avec le placebo, au 28e jour, l'amélioration n'est pas significative quoique-elle le soit au 14e ($p < .01$) et au 42e jour ($p < .02$).

C) *Comparaison des antidépresseurs* (Tableaux III à VI)

Si chaque groupe de malades s'améliore de façon significative, il existe néanmoins des différences dans le degré d'amélioration suscité par l'opipramol, l'imipramine et le placebo. Les comparaisons deux à deux (imipramine vs placebo, opipramol vs placebo et imipramine vs opipramol) ont été analysées par le test de Wilcoxon parce que les données sont ordinales et que les malades forment des blocs casualisés (Tableau III). Avant le début de la chimiothérapie, les trois groupes ne se distinguent pas de façon significative. Au 14e jour, seul l'opipramol se distingue significativement du placebo ($p < .05$). Ceci pourrait indiquer un début d'activité pharmacologique plus rapide de l'opipramol mais par ailleurs, à ce moment-là, il n'existe pas de différence significative entre opipramol et imipramine. Au 28e jour, l'imigramine et l'opipramol sont supérieurs au placebo avec des seuils respectifs de probabilité de .01 et .02. Au 42e jour, l'amélioration des malades traités par placebo rejoint celle des malades recevant l'opipromal. A ce temps, seule l'imipramine est supérieure au placebo ($p < .05$). A aucun moment de l'étude, l'opipramol ne se distingue de l'imipramine de façon significative même si l'effet moyen de l'imipramine est supérieur à celui de l'opipramol au 28e et 42e jour.

Au 42e jour, les psychiatres devaient donner une opinion clinique sur le degré d'aggravation ou d'amélioration des malades pendant l'expérience. Ce jugement était exprimé dans une échelle à cinq points pour chacun desquels était attribuée une

TABLEAU IV

ÉVALUATION COMPARATIVE DES ANTIDÉPRESSEURS

Cote globale d'amélioration au 42e jour

Médicament	aggravation (1)		statu quo (2)		*Amélioration* légère (3)		satisfaisante (4)		excellente (5)		cote moyenne
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Opipramol	0	0	2	18.2	3	27.3	4	36.4	2	18.2	3.54
Imipramine	1	9.1	0	0	0	0	7	63.6	3	27.3	4.00
Placebo	1	9.1	2	18.2	5	45.5	3	27.3	0	0	2.91

TABLEAU V

EMPLOI DES MÉDICAMENTS "PERMIS" ADMINISTRÉS D'URGENCE

(P.R.N.) pendant toute la durée de l'expérience

Médicament	*Ethchlorvynol* patients ayant reçu au moins une capsule N	%	nombre moyen de capsules de 200 mg	*Chlorpromazine* patients ayant reçu au moins une injection N	%	nombre moyen d'injection de 50 mg
Opipramol	10	90.9	4.36	2	18.2	0.45
Imipramine	9	81.8	12.36	4	34.4	1.00 *
Placebo	9	81.8	9.27	0	0	0 *

* La différence entre imipramine et placebo est pour la chlorpromazine significative à un seuil de probabilité de .05.

cote: aggravation, cote de 1; statu quo, 2; amélioration légère, 3; amélioration satisfaisante, 4; améliration excellente, 5 (Tableau IV). Cette autre mesure, quoique simple et grossière, confirme cependant les résultats exposés dans les analyses précédentes. Des onze malades traitées au placebo, une est aggravée, deux gardent un état stationnaire, cinq bénéficient d'une amélioration légère et trois d'une amélioration satisfaisante. Avec placebo, il n'y a aucune amélioration excellente. Dans le groupe traité par l'opipramol, on note deux statu quo, trois améliorations légères, quatre satisfaisantes et deux excellentes. Avec l'imipramine, les malades ne montrent que des améliorations satisfaisantes (7 pts) et excellentes (3 pts) à l'exception d'un seul cas d'aggravation. Ces résultats, transposés en cote moyenne, montrent une amélioration légère avec le placebo (2.91), une amélioration satisfaisante avec l'imipramine (4.00) et une efficacité de l'opipramol se situant à mi-chemin entre celle des deux autres.

L'emploi des médicaments utilisés en p.r.n. est une mesure indirecte de l'activité des traitements pharmacologiques comparés (Tableau V). L'ethchlorvynol (200 mg), pendant toute la durée de l'expérience, a été utilisé pour un nombre équivalent de malades dans chaque groupe. Le groupe traité par opipramol a reçu en moyenne 4.36 capsules de 200 mg d'ethchlorvynol. Ce nombre moyen de capsules passe à 9.27 pour le placebo et 12.36 pour l'imipramine. L'analyse de variance à deux dimensions démontre qu'il n'y a pas de différence significative entre ces moyennes mais il est intéressant de noter que, chez ces patientes, l'insomnie est plus tenace sous imipramine et placebo.

Parce que le placebo était prescrit à une malade sur trois, l'utilisation de la chlorpromazine fut permise en cas d'urgence. Le nombre de malades qui a reçu au moins une injection intramusculaire de ce neuroleptique pendant toute la durée de l'expérience n'est pas significativement différent entre les trois groupes. Aucune des malades traitées par placebo n'a effectivement reçu de chlorpromazine (Tableau V). Le nombre moyen d'injection utilisée fut de 0 pour le placebo, 0.45 pour l'opipramol et 1.00 pour l'imipramine. A l'analyse de variance à deux dimensions, on retrouve une différence significative entre imipramine et placebo ($f = 5.95$ et $p < .05$).

Seuls les effets secondaires rapportés spontanément par les malades furent relevés. Il n'y a pas de différence statistique entre le nombre de malades qui ont présenté au moins un effet secondaire et le nombre total d'effets secondaires pour chacun des groupes. Les effets secondaires furent bénins et aussi importants avec le placebo qu'avec les deux médicaments actifs (Tableau VI).

Les variations du poids furent peu importantes: sous placebo, perte de 3.6 lbs; sous imipramine, perte de 1.3 lbs et sous opipramol, gain de 1.8 lbs. Ces varations ne sont pas en corrélation avec l'évolution clinique.

DISCUSSION

On ne peut pas évaluer correctement un antidépresseur sans distinguer dans la dépression, le symptôme, le syndrome ou l'entité nosologique. Une étude qui néglige de faire de telles distinctions risque d'être peu rentable et peu spécifique. Le groupe est alors si hétérogène qu'il est difficile

TABLEAU VI

EFFETS SECONDAIRES

Médicament	Nombre de patients qui ont souffert d'au moins un effet sec.		Nombre d'effets secondaires présentés par ces sujets	p
	N	%		
Opipramol	3	27.3	4	n.s.
Imipramine	5	45.5	7	
Placebo	3	27.3	4	

Effets secondaires rapportés:

avec l'opipramol = somnolence (2), tremblement des extrémités (1), sécheresse de la bouche (1).
avec l'imipramine = tremblement des extrémités (1), sécheresse de la bouche (1), trouble de l'accomodation (1), tremblement des extrémités (1), sécheresse de la bouche (1), trouble de l'accommodation (1),
avec le placebo = trouble de l'accommodation (1), vomissement (1), céphalée occipitale (1), akathisie (1).

d'apporter une preuve statistique. Par contre la formation d'un groupe homogène de malades, si elle permet des conclusions valides avec peu de patients, comporte de nombreuses difficultés qui retardent la réalisation du plan expérimental. En acceptant les critères diagnostiques de Kiloh et Garside, il fut nécessaire de rejeter plus de 50% des malades proposées pour cette étude et ce, même dans un hôpital où les malades "déprimées" constituent une forte proportion des admissions.

L'emploi du placebo, malgré l'hostilité et la passivité qu'il soulève au sein du personnel traitant, est une mesure de contrôle indispensable. Sans le placebo, nous aurions été incapables de conclure à l'efficacité des deux antidépresseurs étudiés puisqu'en aucun temps de l'expérience, l'opipramol n'a différé de façon significative de l'imipramine. Le placebo nous a également permis de mettre en évidence l'importance de l'évolution naturelle de la maladie et des facteurs non pharmacologiques dont bénéficiaient toutes les malades de l'expérience: milieu-thérapie, entrevues, nursing, ergothérapie, etc. En effet, les 11 patientes du groupe placebo se sont améliorées de façon significative sans aucun psychotrope autre que l'ethchlorvynol.

L'évaluation clinique globale est insuffisante pour obtenir chez 33 malades, une preuve statistique. L'échelle de Wechsler, un instrument d'évaluation beaucoup plus sensible de la dépression, a servi à retrouver des différences significatives entre les trois termes de la comparaison.

Même si sous placebo il y a amélioration des malades, les anti-dépresseurs étudiés provoquent cette évolution favorable plus rapidement et d'une façon plus marquée. Les thymoanaleptiques sont surtout recommandés dans le traitement de la dépression endogène (réaction psychotique) où ils sont particulièrement efficaces. Leur valeur, dans la dépression névrotique, est plus discutée. La présente étude établit l'utilité réelle de ces médicaments dans ce syndrome névrotique. L'opipramol se distingue du placebo plus rapidement que l'imipramine mais maintient, dans nos conditions expérimentales, son efficacité à un niveau plus bas.

La fréquence d'emploi d'ethchlorvynol et de chlorpromazine dans les trois groupes à l'étude suggère, comme hypothèse, que l'opipramol possède des propriétés sédatives et que l'imipramine, au contraire, en est dépourvue. Les patientes sous opipramol reçoivent moins d'ethchlorvynol pour contrôler leur insomnie que celles sous placebo. Par contre les malades traitées à l'imipramine sont celles qui demandent le plus d'hypnotiques. Enfin, ce dernier groupe est aussi celui qui doit recevoir le plus souvent de la chlorpromazine en urgence. A ce point de vue, il se distingue d'une façon significative du groupe placebo, ce qui n'est pas retrouvé pour l'opipramol.

Résumé

Cette étude contrôlée compare l'efficacité thérapeutique de l'opipramol, de l'imipramine et du placebo dans un groupe homogène de 33 femmes souffrant de dépression névrotique et répondant aux critères diagnostiques de Kiloh et Garside. Les patientes hospitalisées reçurent des doses prédéterminées des médicaments à l'étude et la période d'observation fut de 42 jours. Des données quantifiées, obtenues par diverses méthodes de mesure, permirent des analyses statistiques paramétriques et non paramétriques.

L'opipramol et l'imipramine possèdent une action antidépressive réelle. Les malades du groupe placebo s'améliorent d'une façon significative mais celles traitées avec les thymoanaleptiques montrent une amélioration plus rapide et supérieure.

Summary

This study is a comparative trial of opipramol, imipramine and placebo on 33 hospitalized women suffering of neurotic depressions. Selection of patients was made according to criteria established by Kiloh and Garside. Predetermined doses were to be increased progressively during the first week and then maintained at a fixed level until the end of the experiment. Patients were divided in 11 blocks of 3. In a block, one of the drugs or placebo was attributed at random. Evaluation and treatment of each randomized block was the responsibility of one psychiatrist.

Regular evaluations were made of: 1) Weschler's scale for depression; 2) global evaluation on a five-point scale; 3) side effects; 4) registration of drugs given as p.r.n.: ethchlorvynol, 200 mg or chlorpromazine, 50 mg i.m.

This controlled clinical trial was based on: 1) a three term comparison; 2) double-blind technique; 3) randomized attribution of drugs in each block; 4) standardization of experimental conditions; 5) statistical analysis of data. A significant improvement of the depressive states was observed with the three medications including placebo ($p < .01$). The two active drugs were statistically superior to placebo. Considering only the mean scores of depression, opipramol has a slightly more rapid action than imipramine but is less active at the 28th and 24th day. No patient receiving placebo needed chlorpromazine as an emergency treatment. Side effects reported spontaneously were minor and distributed at random in the three groups. This study has proved a significant antidepressive action of opipramol and

imipramine; opipramol may possess a sedative action. Use of a placebo was necessary to reach a proof since both antidepressive drugs did not differ significantly one from the other; it also stresses the importance of nonpharmacological factors in the placebo group were a significant improvement of the depression is observed between the beginning and the end of the study.

REMERCIEMENTS

Nous désirons exprimer nos remerciements aux docteurs E. Augustin, L. Brien, J. Dargis, P. Hélie, J. Hillel, J. Kekhwa, C. Morand, W. Reid et P. P. Simard et à Mlle E. Garrett, infirmière psychiatrique, qui ont activement participé au travail clinique. Nous remercions également Mlle C. Dubeau, Mme M. Richer et M. M. Emond qui ont contribué à l'analyse statistique, l'illustration et la rédaction de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. AZIMA, H. et coll.: The effects of G-33040 in depressive states: a multi-blind study. *Am. J. Psychiat.*, **119**: 465, 1962.
2. AZIMA, H. et coll.: Effects of G-33040 (Ensidon) and G-35020 (Pertofrane) on depressive states. *Canad. Med. Ass. J.*, **87**: 1224, 1962.
3. BONFILS, S. et coll.: Dérivés de la phénothiazine et de l'iminodibenzyle: relation dose-efficacité vis-à-vis de l'ulcère expérimental de contrainte. *Thérapie*, **18**: 373, 1963.
4. HOCHMANN, M. J.: Rôle de la chimiothérapie dans le traitement de la dépression névrotique et sociopathique (Rapport de 36 malades hospitalisés traités avec Ensidon, Geigy). *Lyon Méd.*, **24**: 1099, 1964.
5. KENT, E. A. et WEINSAFT, P.: Treatment of depression in the aged with opipramol. *J. Am. Geriatric Soc.*, **11**: 663, 1963.
6. KILOH, L. C. et GARSIDE, R. F.: The independence of neurotic depression and endogenous depression. *Brit. J. Psychiat.*, **109**: 451, 1963.
7. LEHMANN, H. E.: The pharmacotherapy of depressive syndrome. *Canad. Med. Ass. J.*, **92**: 821, 1965.
8. McNAIR, F. E.: Antidepressive drugs. *Canad. Med. Ass. J.*, **93**: 1123, 1965.
9. RAJOTTE, P. et coll.: Etude comparative à double insu de l'opipramol et de l'amitryptiline dans les dépressions névrotiques et endogènes. *Revue Ass. Psychiat. Canad.* (à paraître).
10. RAVINA, A.: Effet de l'Ensidon sur les troubles mentaux mineurs et les signes autonomiques. Communication au Congrès Psychiat. & Neurol. de Langue Française, 60e Session, Anvers, 1962.
11) RAVN, J. et WENDELBOE, J.: Forty-one neurotic patients treated with opipramol. *Nord. Psykiat. T.*, **18**: 428, 1964.
12. SCHINDLER, W. et BLATTNER, H.: On derivatives of iminodibenzyl derivatives. *Helv. Chim. Acta*, **44**: 753, 1961.
13) VILA CORO, A. M.: G-33040 in psychosomatic disorders in infants. *Gac. Med. Esp.*, **28**: 406, 1964.
14. VOLMAT, R. et coll.: G-333040 (Ensidon) en pratique psychiatrique. Résultats d'un essai de 6 mois en consultation externe. *Gaz. Méd. Fr.*, **71**: 363, 1964.
15. WECHSLER, H. et coll.: Research evaluating antidepressant medications on hospitalized mental patients. A survey of published reports during a five year period. *J. Ner. Ment. Dis.*, **141**: 231, 1965.
16. WECHSLER, H. et coll.: The depression rating scale. *Arch. Gen. Psychiat.*, **9**: 334, 1963.

CHANGEMENTS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES AVEC UN NEUROLEPTIQUE : LA THIORIDAZINE [1]

A. SAINT-JEAN [2] et S. DESAUTELS, F.C.C.P.[3]
Hôpital des Laurentides

L'étude expérimentale des médicaments psychotropes montre que ceux-ci peuvent avoir un effet sur les phénomènes électriques de la fibre myocardique.

Courvoisier (3) décrit le premier en 1953 l'action anti-fibrillatoire de la chlorpromazine. Étudiant le même médicament Moyer (11) en 1954 constate une chute de pression artérielle avec tachycardie. Les électrocardiogrammes montrent un crochetage de l'onde R avec élargissement de QRS ainsi qu'un aplatissement de l'onde T et un espace QT allongé. A forte dose, la chlorpromazine en laboratoire provoque une tachycardie ventriculaire. L'auteur conclut que ces modifications électriques ne semblent pas liées cependant de façon certaine à l'action du médicament. Dilalme et Cetenacci (5) en 1955 concluent que la chlorpromazine exerce son action anti-fibrillatoire par un effet anti-épinéphrine plutôt que par une action dépressive directe sur le myocarde comme la quinidine. Melville (10) en 1958 étudiant l'action cardiovasculaire de la chlorpromazine note à la suite de doses non toxiques un allongement de l'espace PR, un élargissement de QRS suggérant un ralentissement de la conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire. Avec des doses plus élevées, il observe l'apparition de blocs de branches puis de fibrillation ventriculaire suivie de la mort des animaux. Lavallée et Beaulnes 1964 (6) ont étudié les propriétés pro ou antiarythmiques de cinq dérivés de la phénothiazine sur le cœur isolé et perfusé de lapin. Les dérivés ayant en commun un groupe diméthyl sur l'azote terminal avaient une activité antiarythmique de type de la quinidine. Les dérivés a activité "pro arythmique" possédaient soit un groupe diéthyl ou un noyau pipéraziné. Royer (12) en 1959 montre que des modifications électrocardiographiques au cours du traitement par la chlorpromazine sont fréquentes et qu'elles intéressent surtout la phase de répolarisation; elles sont superposables aux anomalies rencontrées dans les états d'hypokaliémie. Haley (7) trouve que la thioridazine possède une action chronotrope négative sur le cœur de chat in situ, ralentissant le rythme cardiaque et provoquant une augmentation progressive dans la hauteur des ondes T. Étudiant les effets de la chlorpromazine sur les arythmies cardiaques provoquées par l'injection intracérébrale de tryptamine-strophantidine, Wemberg et Haley (14) montrent que la chlorpromazine exerce une action peu marquée sur ces troubles du rythme si elle est donnée I.V. avant le strophantidin, mais qu'elle réussit à transformer les troubles du rythme provoqués par le strophantidin en rythme sinusal si elle est employée en injection I.V. après ce médicament. Sharma et Arora (13) en 1961 montrent que dans certains cas d'arythmie cardiaque certaines phénothiazines peuvent exercer une action antiarythmique supérieure à la quinidine.

Des observations cliniques ont été publiées indiquant la possibilité d'effets nocifs de ces médicaments sur le myocarde. Kelley (9) et collaborateurs rapportent des troubles du rythme importants chez un certain nombre de malades avec deux décès. Désautels, Filteau et Saint-Jean (4) rapportent un cas de tachycardie ventriculaire survenue à la suite d'ingestion de thioridazine avec survie du malade. Hollister et Kossek (8) en 1965 publient une série de six cas de mort subite survenue chez des malades recevant des dérivés des phénothiazines. Ces morts subites sont attribuées par les auteurs à une action toxique directe de ces composés sur le myocarde. De tous les psychotropes étudiés actuellement, la thioridazine semble provoquer avec la plus grande fréquence des modifications de l'électrocardiogramme (1, 2, 15). Ces modifications bien que non-spécifiques peuvent être reconnues chez les malades recevant le médicament. Ces changements électrocardiographiques comprennent surtout:

1 — un allongement de l'espace QT,

2 — un aplatissement de l'onde T,

3 — un élargissement et un crochetage de l'onde T,

4 — la formation d'ondes U importantes.

---

[1] Une partie de ce travail a été présenté a un symposium tenu sous les auspices de l'Association de Recherches Psychopharmacologiques du Québec, intitulé "les changements électrocardiographiques et les drogues psycho-actives", le 4 juin 1965 à l'Hôpital des Laurentides.

[2] Directeur Scientifique, Hôpital des Laurentides, L'Annonciation, Comté Labelle, P. Qué.

[3] Cardiologue Hôpital Saint-Luc. Consultant Hôpital des Laurentides, L'Annonciation, Comté Labelle, P. Qué.

BUTS

La présente étude a été entreprise dans le but de déterminer les points suivants:

1 — la plus faible dose de thioridazine (Mellaril) qui peut amener des changements de l'électrocardiogramme,

2 — l'espace de temps nécessaire à l'apparition de ces changements,

3 — la modification des tracés lorsque le malade est maintenu à une même dose,

4 — la réversibilité des changements de l'électrocardiogramme une fois que le traitement est terminé,

5 — l'apparition des signes prémonitoires de toxicité.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Quatre études échelonnées de septembre 1964 à mai 1965 ont été entreprises comprenant chacune de 12 à 15 malades avec des électrocardiogrammes enregistrés avant, pendant et après le traitement.

Trois études ont été faites avec des doses croissantes de Mellaril chez les mêmes malades. La quatrième étude a été faite avec des doses fixes, mais pour une période de temps plus longue (trois mois).

Un total de 19 malades ont été étudiés et 292 électrocardiogrammes ont été faits et analysés. Tous les malades étaient hospitalisés à l'Hôpital des Laurentides. Ces malades, de sexe masculin, ne présentaient aucune évidence clinique ou électrique de maladies cardio-vasculaires et ne recevaient aucune médication. Leur âge variait de 21 à 52 ans et tous étaient des malades psychiatriques hospitalisés de longue date.

RÉSULTATS

A) *Première étude*

Trois groupes de cinq malades reçurent respectivement en doses fractionnées, 75 mgs, 150 mgs, 300 mgs de thioridazine par jour pendant quatre semaines. On fit des électrocardiogrammes avant les 3e, 7e, 14e, 21e, 28e jours du traitement et 6 jours après l'arrêt de la médication.

Il n'y eut aucun changement dans le premier groupe recevant 75 mgs par jour. Dans le second groupe, 2 malades ont présenté des changements: un malade au 3e jour et un autre vers le 14e jour. Ces anomalies électriques allèrent en s'atténuant chez un malade bien qu'il fut maintenu à la même dose. Chez l'autre malade l'effet persista encore 6 jours après l'arrêt du traitement. On observa des modifications électriques caractéristiques chez 3 des 5 malades qui firent partie du troisième groupe. Chez un malade les changements de l'onde T survinrent au 7e jour, persistèrent jusqu'au 12e jour pour revenir ensuite vers la normale. Un second malade présenta des changements au 7e, 14e, 21e et 28e jour. Ces changements apparurent après une semaine et demeurèrent stables sans signes d'aggravation. Le troisième malade montra des changements au 7e, 14e, 21e jours avec légère accentuation des anomalies électriques. Ces anomalies avaient tendance à régresser vers le 28e jour.

B) *Deuxième étude*

Même protocole avec le même groupe de malades qui reçurent la médication pendant douze semaines. Deux semaines auparavant la médication avait été interrompue pour empêcher l'effet cumulatif de la médication précédente.

Dans le premier groupe on ne nota aucun changement électrique. Dans le second groupe, à 150 mgs, un malade a présenté des modifications de l'onde T qui survinrent au cours de la 4e semaine. Ces anomalies disparurent vers la 8e semaine, mais on nota chez lui à la 12e semaine l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré. Dans le troisième groupe, à 300 mgs par jour 2 malades présentèrent des modifications mineures. Dans un cas elles apparurent dans la deuxième semaine et devinrent plus caractéristiques avec chaque nouveau tracé. Le second malade présenta des changements mineurs de l'onde T de la deuxième à la douzième semaine, changements variables d'une semaine à l'autre.

C) *Troisième étude*

La posologie antérieure fut doublée chez les mêmes malades après un arrêt de traitement de trois semaines. 13 malades reçurent la médication; 2 malades ayant été soustraits de cette étude à cause de l'apparition d'effets secondaires paracardiaques, en l'occurrence une somnolence trop marquée. Le malade qui avait présenté un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré fut maintenu à la même dose de 150 mgs par jour.

Le malade ayant un trouble de conduction conserve cette anomalie durant toute la période où il reçoit la médication. Ce trouble cesse une semaine après l'arrêt du traitement. Dans le second groupe, des 3 malades recevant 300 mgs par jour un seul a présenté des modifications de la phase terminale. Tous les malades du troisième groupe recevant 600 mgs par jour, soit 5 malades, présentèrent des anomalies électriques. Chez 2 de ces malades cependant les tracés redevinrent normaux bien qu'ils aient continué à recevoir le même traitement.

D) *Quatrième étude*

Après un arrêt de la médication pendant trois semaines les doses furent de nouveau augmentées, soit un groupe de 5 malades avec 300 mgs par jour, un groupe de 3 malades avec 600 mgs par jour et up groupe de 5 malades avec 900 mgs par jour. L'étude devait durer un mois mais elle fut arrêtée après deux semaines.

Avec 300 mgs par jour on note des changements électriques chez 3 malades. Pour l'un d'entre eux les modifications survinrent dans la deuxième semaine et disparurent 10 jours après l'arrêt du traitement. Chez les deux autres malades les changements électriques survinrent après une semaine pour disparaître une semaine après l'arrêt du traitement. Dans le groupe de malades recevant 600 mgs par jour deux d'entre eux présentèrent des anomalies électriques de l'onde T; l'un après une semaine, l'autre dans la deuxième semaine. Ces anomalies disparurent après l'arrêt du traitement. Dans le groupe des 5 malades recevant 900 mgs par jour des anomalies électriques furent observées dès le début du traitement chez tous les malades. De plus, à cette dose un malade est décédé trois jours après avoir commencé le traitement. Dans l'étude précédente ce malade avait présenté des modifications de l'onde T. Un électrocardiogramme qui avait été fait 4 jours avant le début du traitement, alors que le malade ne recevait aucune médication, a été considéré comme normal, et le crochetage anormal de l'onde T avait disparu. Il s'agissait d'un homme dans la quarantaine, en bonne santé apparente. Il a été trouvé mort dans son lit vers 7 heures du matin et la mort semblait remonter à deux heures plus tôt. L'autopsie ne révéla aucune pathologie pouvant expliquer le décès. A cause de la possibilité d'une relation de cause à effet entre la dose du médicament et le décès on arrêta le traitement chez tous les malades.

DISCUSSION

L'examen des résultats de ces études fait ressortir les faits suivants:

1 — A doses faibles, soit 75 mgs par jour, il n'y a pas de changements électriques. A mesure que les doses deviennent plus fortes, soit 150 mgs à 600 mgs par jour, plus de malades présentent des anomalies électriques. Ces anomalies intéressent principalement la phase de repolarisation ventriculaire, c'est-à-dire l'espace QT-T. Un malade a présenté en plus un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire.

2 — A fortes doses, c'est-à-dire à 900 mgs par jour, des changements électriques survinrent chez tous les malades en dedans d'une semaine.

3 — A 900 mgs par jour un décès est survenu chez un malade. Celui-ci avait montré antérieurement des modifications non-spécifiques de l'onde T. Un accident analogue survenu précédemment à un autre malade qui a survécu et chez qui un électrocardiogramme fait durant la crise avait montré une tachycardie ventriculaire (4) nous permet de penser que le mécanisme de la mort peut avoir eu une même origine. A cause de cette possibilité l'étude a été interrompue.

4 — Les doses les plus faibles qui ont amené des changements de l'électrocardiogramme ont été de 150 mgs de thioridazine par jour.

5 — A doses constantes les anomalies électriques observées peuvent disparaître.

6 — Ces changements électriques sont temporaires et disparaissent après l'arrêt du traitement.

Résumé

D'après les travaux déjà cités et les observations rapportées il semble que les phénothiazines puissent provoquer des accidents cardiaques graves, heureusement peu nombreux. L'électrocardiogramme montre des modifications non-spécifiques et ne permet pas de prévoir les complications éventuelles. Cependant ces changements électrocardiographiques doivent éveiller l'attention du clinicien.

Les dérivés de la phénothiazine qui provoquent régulièrement des modifications de l'électrocardiogramme ne devraient pas être employés à forte dose et on devrait leur substituer d'autres dérivés à propriétés psychotropes identiques mais sans effet sur le myocarde.

Summary

A group of 19 patients were submitted to increasing doses of thioridazine. At a low dosage there was no modification of the E.C.G. As the doses increased alterations of the repolarisation phase appeared. An auriculo-ventricular block of the first degree was also observed in one patient. These changes disappeared when the medication was stopped. At a high dosage a mortality was registered in a patient which had been considered normal clinically and electrocardiographically. The changes that were observed are no guide to the possible toxic reaction that may appear because in some patients the E.C.G. reversed to normal while the medication was still given. It is suggested to substitute other derivatives with no cardiac action when high doses are required.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAN, T. A.; SAINT-JEAN, A. et DESAUTELS, S.: The effects of phenothiazines on the human electrocardiogram. *Neuro-psychopharmacology*, **1**: 377-383 (juillet) 1953.

2. BAN, T. A. et SAINT-JEAN, A.: The effect of Phenothiazines on the Electrocardiogram. *Canad. Med. Ass. J.*, **91**: 537, 1964.

3. COURVOISIER, S. et coll., *in* MELVILLE, K. F.: Studies on the cardiovascular action of chlorpromazine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Thér.*, **115**: 278, 1958.

4. DESAUTELS, S.; FITTEAU, C. et SAINT-JEAN, A.: Ventricular tachycardia associated with administration of thioridazine hydrochloride (Mellaril). *Canad. Med. Ass. J.*, **90**: 1030, 1964.

5. DILALME et CETENACCI: Chlorpromazine protection against hydrocarbon-epinephrine induced ventricular arrhythmias. *Fed. Proceed.*, **14**: 333, 1955.

6. BEAULNES, A. et LAVALLEE, M.: Differential effects of some phenothiazines derivatives against calcium induced ventricular arrhythmia in the isolated rabbit heart. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **42**: 845, 1964.

7. HALEY, T. J. et coll.: A pharmacological study of Mellaril [-methylthercapto-10[2-(N-methyl-2-piperidyl)-ethyl] phenothiazine hydrochloride]. *Toxicol. Applied Pharmacol.*, **1**: 377, 1959.

8. HOLLISTER, E. et KOSSEK, J.: Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. *J.A.M.A.*, **92**: 1035, 1965.

9. KELLEY, H. A.; FAY, J. E. et LAVERTY, S. G.: Thioridazine hydrochloride (Mellaril): its effect on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Canad. Med. Ass. J.*, **39**: 546, 1963.

10. MELVILLE, K. F.: Studies on the cardiovascular action of chlorpromazine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **115**: 278, 1958.

11. MOYER, J. M.; KENT, B.; KNIGHT, R.; MORRIS, A.; HUGGINS, R. et HANDLEY, C. A.: Laboratory and clinical observations on chlorpromazine. *Amer. J. Med. Sci.*, **227**: 283, 1954.

12. ROYER, M. P. et coll.: Les modifications de l'électrocardiogramme au cours du traitement par la chlorpromazine. *Ann. Med. Psychol.*, **117**: 299, 1959.

13. SHARMA, P. L. et ARORA, R. B.: Antiarrhythmics Part XII — Antiarrhythmic activity of some phenothiazine derivatives in experimental cardiac arrhythmias. *J. Med. Res.*, **49**: 1099-1112, 1961.

14. WEMBERG, S. D. et HALEY, T. J.: Effect of chlorpromazine on cardiac arrhythmias induced by intra-cerebral injection of tryptaminestrophanthidin. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **105**: 209, 1956.

15. GRAUPNER, K. I. and MURPHREE, O. D.: Electrocardiographic changes associated with the use of thioridazine. *J. Neuropsychiat.*, **15**: 344, 1964.

MONOSOMIE 17-18 DANS UNE LEUCODYSTROPHIE DE KRABBE [1] (MOSAÏQUE TISSULAIRE)

(SANG ET PEAU : NORMAUX — CERVEAU : MONOSOMIE 18)

Jacques GAGNON, Ph.D., Guy GEOFFROY et Guy NOLIN, M.Sc.
Laboratoires de Cytogénétique Humaine de l'Université de Montréal et de l'Hôpital Sainte-Justine
et Service de Neurologie de l'Hôpital Sainte-Justine

La symptomatologie clinique et l'expression histo-anatomique d'une maladie alors inconnue furent décrites chez un enfant d'un an par Knud Krabbe en 1916. Elle différait par la clinique et les lésions de la description que venait de faire Schilder (1912) de "l'encéphalite péri-axiale diffuse". Il considéra cette entité comme un stade précoce de la "sclérose cérébrale diffuse" et, en vertu de ses caractères histologiques, il l'appela "la nécrose péri-vasculaire de la substance blanche". Trois années plus tard, il rapporta quatre autres cas tout à fait semblables. Certains critères cliniques et histo-pathologiques lui permirent de distinguer cette maladie des autres entités pathologiques comprises dans le groupe des "scléroses cérébrales diffuses" et de lui conférer une individualité nosologique.

A la vérification anatomique, le cerveau était petit et de consistance ferme; le cervelet et la moelle présentaient les mêmes caractères. L'examen histologique était caractéristique: les lésions touchaient exclusivement la substance blanche. Il s'agissait: 1) d'une destruction considérable et diffuse des gaines myéliniques avec atteinte grave des axones; 2) une prolifération gliale occupait les régions démyélinisées; 3) les cellules nerveuses étaient intactes. La caractéristique nouvelle était la présence, parmi les éléments gliaux, d'un grand nombre de cellules "d'une taille quasi gigantesque", à contours irréguliers, contenant plusieurs noyaux repoussés à la périphérie; ces cellules occupaient un siège péri-vasculaire et vidangeaient les débris des gaines de myéline détruites.

Krabbe constata certaines analogies entre cette maladie et celle de Tay-Sachs. Il rejeta la notion de la nature tumorale et inflammatoire et conclut à "un processus dégénératif de la cellule nerveuse".

En 1924, Collier et Greenfield firent une excellente description des cellules géantes que mentionnait Krabbe et leur accordèrent une valeur pathognomonique; ils les appelèrent cellules "globoïdes" et nommèrent "cellules épithéloïdes" les éléments mononucléés, plus petits, côtoyant les cellules globoïdes.

Dans beaucoup de scléroses cérébrales diffuses, il peut exister, au sein de la réaction cellulaire, des éléments mononucléés et même des cellules géantes pouvant simuler la morphologie des cellules "épithélioïdes" et "globoïdes". Pour qu'il s'agisse bien d'une maladie de Krabbe, il faut, entre autres, que "l'agglomération" de ces cellules soit située dans le voisinage des petits vaisseaux. Ce critère respecté, il n'y aurait eu, jusqu'à 1957, que 26 cas connus de maladie de Krabbe (Hallervorden). En 1961, Bignami en aurait colligé 37. En 1965, Sacrez et coll. en présente une autre observation. Cette maladie existerait aussi chez le chien (Frankhauser et coll.). Cette affection atteint souvent de très jeunes enfants de sorte que l'on peut parfois lui attribuer un début fœtal. Mais elle peut se manifester aussi chez l'adulte. ⅓ des cas sont familiaux. Les ascendants sont sains, mais on observe parfois de la consanguinité, ce qui suggère une hérédité autosomique récessive. Des études histochimiques et biochimiques récentes tendent à impliquer les cérébrosides ou au moins un rapport cérébroside/sulfatide élevé (Austin). Enfin, Wallace et coll. ont observé une élévation de la phosphatase acide, de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase et de la lactico-déshydrogénase.

Il nous a paru intéressant de rapporter une autre observation de cette affection rare ainsi que son étude cytogénétique.

Observation (R.C.: 521290)

R.C., enfant mâle, de race blanche, âgé de 11 mois, fut admis dans le service de neurologie de l'Hôpital Sainte-Justine le 27 décembre 1962, à cause d'une hypertonie des quatre membres. Celle-ci serait apparue trois mois auparavant. Au début, elle se manifestait par des épisodes de spasmes toniques qui devinrent progressivement plus importants jusqu'à produire un état quasi permanent d'opisthotonos. Ce tableau fut précédé d'une diminution progressive des activités de l'enfant qui devint très irritable. Parfois, il présentait un état de somnolence alternant avec des épisodes de pleurs et de cris. Cette symptomatologie récente s'est greffée sur un retard psychomoteur fruste; l'enfant ne pouvait ni s'asseoir seul, ni parler, ni marcher. Déjà, à l'âge de 3 mois, la mère avait noté que l'enfant "sursautait" au moindre bruit. Quelques jours avant l'aggravation de la spasticité, l'enfant a reçu sa première injection du vaccin anti-poliomyélitique.

[1] Travail réalisé grâce à un octroi (J.G.) du "National Cancer Institute of Canada".

L'enfant est né à terme, en milieu hospitalier, à la suite d'une grossesse, d'un travail et d'un accouchement normaux. Il était le produit d'une deuxième grossesse d'une femme de 29 ans en bonne santé. Le père, également âgé de 29 ans, se portait bien et n'avait jamais souffert de maladie importante. L'enquête familiale attentive s'avéra négative, sauf pour l'existence, chez des cousins, d'un enfant qui ne parlait pas encore à 4 ans. Le premier enfant, le frère de notre petit malade, âgé de 2½ ans, est tout à fait normal.

A la naissance, notre malade pesait 6 livres. Les premiers cris furent énergiques. A sa sortie de la pouponnière, l'examen physique ne montra aucune anomalie. Jusqu'aux quelques derniers mois précédant l'admission, l'enfant se nourrissait normalement et le développement statural était adéquat. Il n'a pas souffert de maladie contagieuse.

Un mois avant l'admission, un pédiâtre constata un important retard psychomoteur et suggéra un électro- encéphalogramme; cet examen pratiqué le 18 décembre 1962, fut considéré comme normal (l'interprétation de ce tracé, comme ceux qui seront pratiqués ultérieurement, fut fait par le même électro-encéphalographiste, le docteur Annie Courtois).

A l'admission, le 27 décembre 1962, l'enfant était fiévreux (102° F) et déshydraté. Il gémissait continuellement, ne manifestant qu'un intérêt relatif et peu soutenu à l'entourage et aux manipulations. Les mouvements spontanés, rares, étaient stéréotypés, sans but. Le périmètre crânien était de 18 pouces et la fontanelle antérieure, de mensuration normale. L'enfant ne semblait pas voir. Les pupilles, égales, réagissaient normalement à la lumière. A l'examen des fundi, la papille gauche s'avéra de coloration grisâtre et le réflexe alvéolaire n'était pas visible. Les quatre membres étaient spastiques; l'hypertonie touchait également les muscles du cou. Les membres supérieurs étaient fléchis aux coudes et aux poignets et le pouce était en abduction. Les membres inférieurs étaient en extension et les réflexes toniques du cou étaient facilement mis en évidence des deux côtés; l'attitude habituelle du malade était en opisthotonos. Les réflexes ostéo-tendineux étaient faibles et il existait un signe de Babinski bilatéral.

Une ponction lombaire (27 décembre 1962) montra un liquide clair et limpide avec une tension initiale de 23 cms d'H_2O. Il n'y avait qu'une légère dissociation albumino-cytologique. Les examens biochimiques furent normaux, sauf pour 124 mg% de protéines. Divers examens, comprenant des ionogrammes, des hémogrammes, des examens bactériologiques des selles, des urines et des sécrétions pharyngées montrèrent certaines déficiences qui ont été rapidement corrigées, et la présence de divers micro-organismes qu'une antibiothérapie spécifique a réussi temporairement à juguler.

Deux autres ponctions lombaires (8 janvier 1963 et 1er mars 1963) révélèrent de nouveau une absence de réaction cellulaire et une hyperprotéinorachie (194 et 248 mgs%). L'électrophorèse sur le dernier échantillon (méthode de Durrum) donna les résultats suivants: (le pourcentage et la concentration en mgs par 100 c.c. de chacune des fractions): albumine, 54.6%, 135; $\alpha_1$globuline, 8.9%, 25; $\alpha_2$globuline, 11.5%, 29; B_1 globuline, 17.3%, 43; γ globuline, 7.7%, 19.

Dans ces échantillons, le test de Wasserman et la réaction de l'or colloïdal furent toujours négatifs.

La recherche, dans les urines, d'acides aminés anormaux, d'acide phényl-pyruvique et de corps métachromatiques s'avéra négative.

L'électro-encéphalogramme, lors de l'admission, a montré des signes de souffrance cérébrale aiguë, un peu plus marqués sur l'hémisphère gauche, sans évidence d'activité épileptique. Plusieurs autres tracés furent ultérieurement enregistrés: le 7 janvier 1963, apparurent des décharges épileptiques au niveau de la région centrale gauche et, occasionnellement, au niveau de la région homologue droite. Les tracés ultérieurs montrèrent une détérioration progressive de l'électrogénèse cérébrale: le dernier (7 mars 1963) a révélé un foyer épileptique assez actif de la région centrale gauche avec diffusion antérieure et médiane.

Des recherches virologiques nombreuses se sont toujours avérées négatives. Des radiographies du crâne, du rachis, des poignets et des mains ne montrèrent pas d'anomalie. L'examen radiologique pulmonaire a mis en évidence une petite zone dense au-dessus du lobe droit qui a disparu après antibiothérapie.

L'encéphalographie gazeuse (8 janvier 1963) montra une dilatation légère et symétrique des ventricules latéraux, des sillons sous-arachnoïdiens corticaux et des citernes de la base.

Lors de l'intervention chirurgicale pour une biopsie corticale dans la région pariétale droite (17 janvier 1963), on a constaté la congestion des vaisseaux corticaux et la consistance ferme du cerveau.

L'état du malade demeura longtemps stationnaire; il était constamment spastique, irritable et il présenta, à plusieurs reprises des crises toniques généralisées avec, parfois, des myoclonies péribuccales. Des oscillations thermiques importantes ponctuèrent l'évolution. Bientôt, l'enfant ne put avaler et il dut être gavé.

Progressivement, son état s'aggrava; l'évolution fut compliquée d'infections des voies respiratoires supérieures, de vomissements et d'anémie grave. Finalement, s'installa un état stuporeux avec fièvre, respiration irrégulière et mouvements convulsifs généralisés. L'anémie s'aggrava par l'émission de selles et de vomissements sanguinolents. L'enfant mourut le 15 mars 1963 après une évolution de cinq mois de maladie.

L'autopsie a permis de constater une broncho-pneumonie en foyers, une réaction érythropoétique dans le foie et la rate, une glomérulite congestive avec atrophie tubulaire rénale sélective, ainsi qu'une dégranulation du cortex surrénalien.

A l'ouverture du crâne, on a constaté que la presque totalité de l'hémisphère droit était recouverte par un volumineux hématome, surtout proéminent en regard du carrefour temporo-pariéto-occipital. Le cerveau pesait 650 grammes (en incluant l'hématome). A la coupe, il était très ferme et offrait une résistance "comme si on coupait du cuir". En plus d'une dilatation ventriculaire modérée, on notait une importante réduction du volume de l'hémisphère gauche. Le cortex paraissait blanchâtre; la couche des fibres en U était intacte. La substance blanche était démyélinisée et avait un aspect grisâtre. Au niveau des pédoncules cérébraux, de la protubérance et du bulbe, la démyélinisation des faisceaux pyramidaux était très marquée. La capsule interne, à gauche, était quasi disparue et, à droite, présentait un aspect marbré. Les noyaux gris étaient très atteints, particulièrement le noyau caudé gauche. La démyé-

linisation de la substance blanche, bien que diffuse, prédominait nettement dans les régions postérieures du cerveau. A l'œil nu, le cervelet semblait intact.

L'examen histologique à faible grossissement, a révélé une démyélinisation importante du centre ovale. Les axes des circonvolutions étaient encore myélinisés et il persistait une bande sous-corticale de fibres bien myélinisées. Sur des coupes colorées par l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory, on voyait une gliose sous-corticale assez importante. Le centre ovale, par contre, ne montrait qu'une gliose modérée. A fort grossissement, sur des coupes colorées par la gallocyanine de Einarson, on remarquait des lésions ischémiques ainsi qu'une chromophobie totale très importante des cellules neuronales. Au fort grossissement, on se rendait compte que le centre ovale était non seulement démyélinisé, mais le siège d'une prolifération gliale accompagnée de nombreux éléments épithélioïdes et de cellules globoïdes péri-vasculaires. La réaction inflammatoire était assez négligeable dans les régions profondes, mais beaucoup plus importante en périphérie où les vaisseaux étaient entourés de manchons inflammatoires caractérisés par la présence de cellules lymphocytaires et histiocytaires. Ces dernières avaient l'aspect de cellules épithélioïdes. Dans l'ensemble, on remarquait une sclérose diffuse avec réaction inflammatoire symptomatique à la périphérie. Les cellules globoïdes avaient un siège périvasculaire très apparent et contenaient un matériel P.A.S. positif. Il s'agissait donc manifestement d'une maladie de Krabbe classique (voir Fig. 1, 2 et 3).

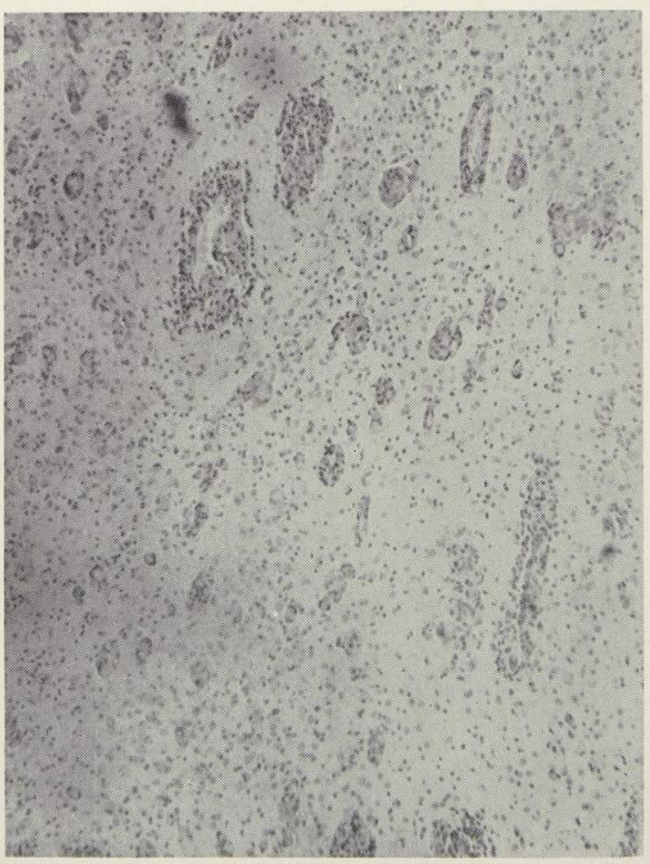


Fig. 1 — Faible grossissement montrant une prolifération cellulaire importante à siège péri-vasculaire. Les cellules sont de petite taille autour des gros vaisseaux, mais de grande taille autour des capillaires.

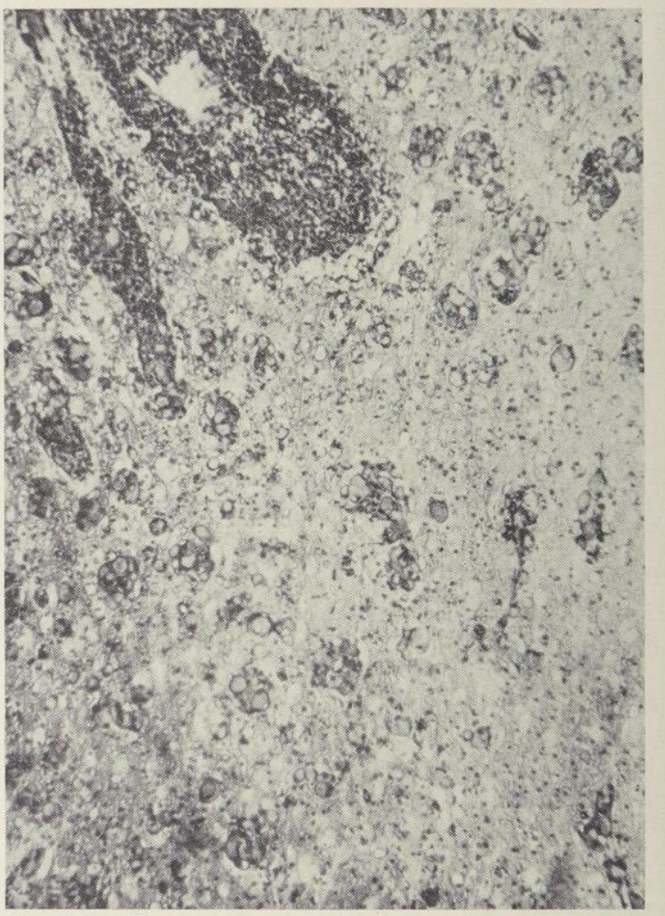


Fig. 2 — Moyen grossissement. Autour des vaisseaux de grand calibre, il y a un infiltrat inflammatoire à petites cellules, alors qu'autour des capillaires on aperçoit des accumulations "muriformes" de cellules de grandes dimensions. Le fond est sombre à cause de la gliose fibrillaire. (Coloration à l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory).

Analyses cytologiques

Les analyses de cytogénétique ont été faites selon trois méthodes, soit celle de Moorhead (sur leucocytes du sang), celle de Spriggs (incubation courte de tissu préalablement réduit à l'état de cellules isolées) et des biopsies de peau ont été étudiées selon la technique de Lejeune. Par la technique de Moorhead et celle de Lejeune des caryotypes normaux ont été obtenus pour toutes les mitoses. De même les parents du propositus se sont avérés tout à fait normaux. C'est par la méthode de l'incubation courte de tissu cérébral que les analyses mitotiques ont révélé une monosomie pour les chromosomes du groupe 17-18. Le prélèvement a été fait à partir de la substance blanche du cerveau et a été incubé pendant 8 heures dans le milieu 199 additionné de "colcémide" diluée. Sept mitoses convenables ont été obtenues et mises en caryotypes. Toutes ont révélé un nombre chromosomique de 45 avec seulement trois chromosomes du groupe 17-18. Cette absence constante

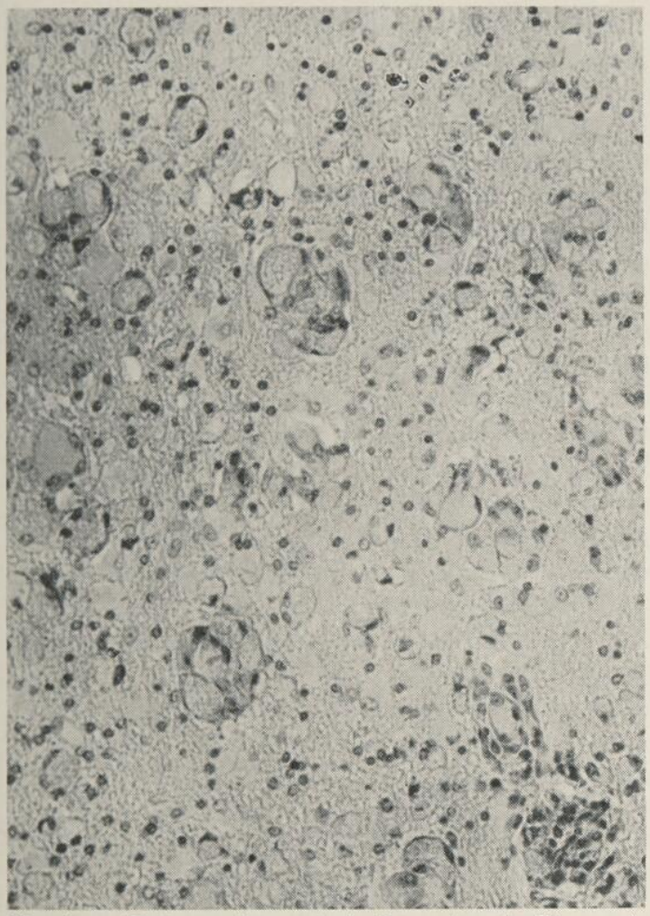
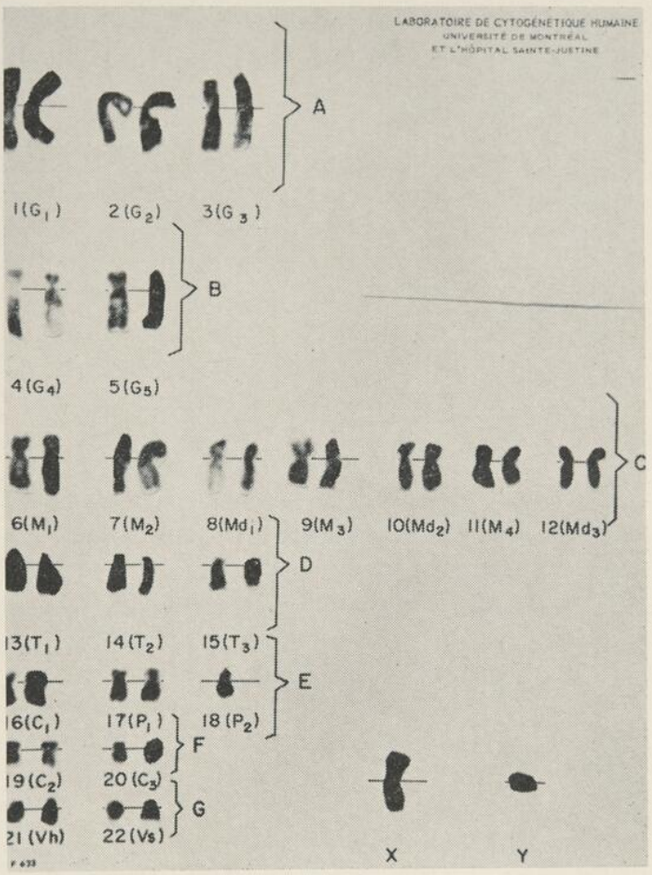
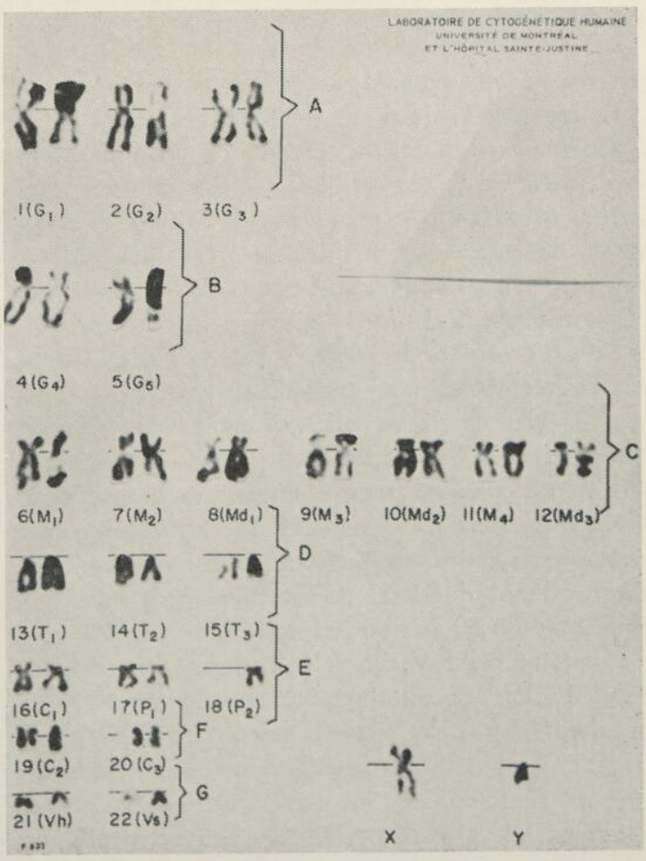


Fig. 3 — Fort grossissement (gallocyanine de Einarson). La présence de cellules globoïdes multi-nucléées autour des capillaires est remarquable.





avec préservation des autres paires permet de conclure qu'il ne s'agit pas du hasard, mais bien d'une monosomie pour un des chromosomes 17-18 (Fig. 4, 5 et 6). Il s'agirait donc d'une mosaïque tissulaire où la peau et le sang révèlent une formule chromosomique normale, alors que le tissu malade du cerveau montre une monosomie 17-18.

DISCUSSION

La nature des lésions concorde avec les descriptions classiques de la leucodystrophie de Krabbe. Le seul élément nouveau concerne la présence de cellules à 45 chromosomes dans la substance blanche du cerveau. Il est impossible d'attribuer cette anomalie mitotique à une variété particulière de cellules. Néanmoins, il est tentant de considérer la probabilité de leur origine à partir des cellules anormales puisque les cellules conjonctives et sanguines normales ne présentent pas d'aberration chromosomique (sang circulant et biopsie de peau). Il serait pertinent de savoir si les aberrations numériques ou structurales 17-18 peuvent avoir quelque rapport avec des lésions congénita-

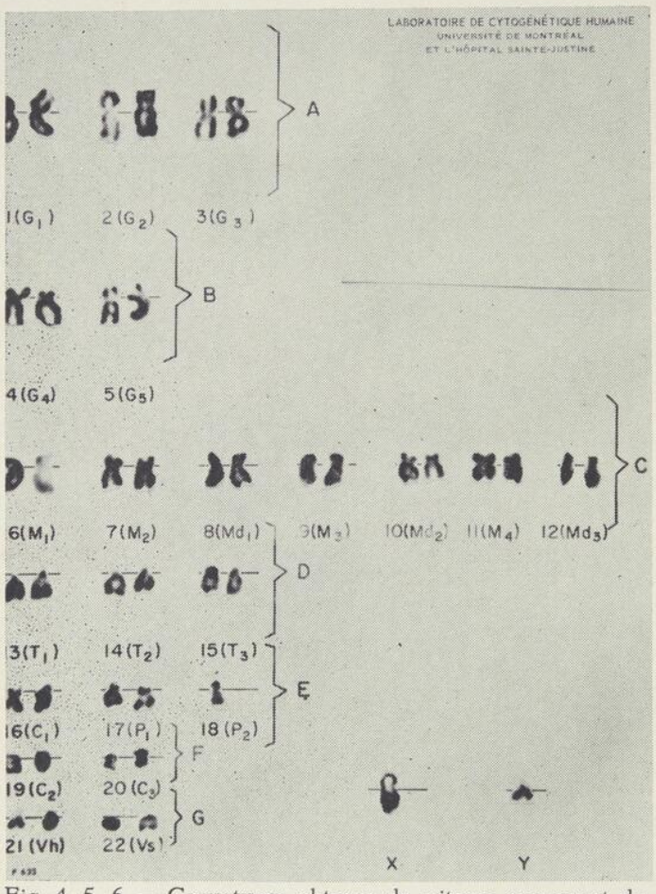


Fig. 4, 5, 6 — Caryotypes obtenus de mitoses provenant du tissu cérébral malade. Ces mitoses ont été observées à partir de tissu cérébral incubé pendant 9 heures seulement (technique semi-directe). La monosomie pour le chromosome 18 apparaît dans chaque caryotype.

les ou acquises analogues. Les aberrations des chromosomes 17-18 d'une part, peuvent-elles affecter le développement du cerveau au point de modifier gravement ses cellules constituantes ? Les lésions acquises avec prolifération de cellules anormales d'autre part (néoplasiques ou para-néoplasiques), s'accompagnent-t-elles d'aberration des chromosomes 17-18 ?

Le syndrome de la trisomie 18 (17) a été décrit simultanément et indépendamment par des auteurs anglais (Edwards et coll.) et américains (Smith, Patau et coll.). Les observations de ces auteurs ont été en grande partie vérifiées par des publications subséquentes. Au point de vue clinique, des anomalies imputables au système nerveux ont été fréquemment décrites. C'est ainsi que Hecht et coll. (cas no 3), Rohde et coll. (cas nos 1 et 2), Townes et coll., Vislie et coll. dans des trisomies 18 et Breibart et coll. dans une translocation 13/18, ont décrit des convulsions. De leur côté, Rosenfield et coll., Wagshal Ives et coll. (cas no 64) et Wolf et coll (cas no 2) ont décrit de l'opisthotonos dans les trisomies 18. De Grouchy et coll. ont signalé du nystagmus dans un cas où il y avait une délétion des bras longs d'un chromosome 18. Des signes pyramidaux ont été décrits par Day et coll. dans une trisomie 18 et par Bray et coll. dans une translocation 18/18. Thieffry et coll. ont signalé des tremblements et des troubles de l'équilibre associés à la délétion des bras courts d'un chromosome 18. De nombreux symptômes attribuables à des lésions des nerfs crâniens ont été observés (anosmie, Wender et coll.; parésie faciale droite, Butler et coll.; paralysie faciale gauche, German III et coll., Turner et coll.; paralysie faciale périphérique, Holman et coll.; surdité, Townes et coll., Gustavson et coll. (délétion 18 partielle)). Une hémiparésie gauche a été décrite par German III et coll. (cas no 1) dans une trisomie 18 et par Uchida et coll. dans une délétion des bras courts d'un 18. Une tétraplégie a été rapportée par Frøland et coll. dans une trisomie 18.

Les électro-encéphalogrammes anormaux ont été décrits dans la trisomie 18 (Ozonoff et coll., Weber et coll. (cas no 1), Wender et coll., Warkany et coll.). Dans une translocation 18/18, Bray et coll., et dans une délétion des bras courts du 18, Uchida et coll. ont décrit des modifications électriques semblables.

Des malformations nombreuses du système nerveux central ont été décrites avec des aberrations du chromosome 18.

La microcéphalie a été observée dans la trisomie 18 par Butler et coll., Finley et coll., Frøland et coll., German III et coll., Trowell et coll., Wagshall Ives et coll. (cas no 64). Miller et coll. dans un isochromosome 18, Gustavson et coll. dans une délétion du 18, Lucas et coll. dans un cas de chromosome en anneau, Breibart et coll., Migeon et coll. dans une translocation 13/18 et Trowell et coll. dans une translocation 21/18.

La diminution de volume du cervelet a également été signalé (German III et coll. (cas nos 1, 2 et 3), Hecht et coll. (cas no 3), Townes et coll.) dans les trisomies 18. Baikie et coll. l'ont observée dans une mosaïque pour les chromosomes 18 et 13-15. Finalement, Kajii et coll. dans un syndrome probable de trisomie 18.

L'absence de corps calleux a été vue dans la trisomie 18 par Carr et coll. (cas nos 2 et 3), par Faint et coll. (délétion des bras courts d'un 18), Haylock et coll. (cas no 1), Voorhess et coll. (cas nos 2 et 3). De même Haylock et coll. l'ont observée dans une association de trisomie 18 et de triplo X. Enfin, Migeon et coll. l'ont vue dans une translocation 13/18.

Différentes anomalies, telles que l'atrophie du noyau lenticulaire, ont été vues dans une trisomie 18 par Carr et coll. (cas no 2), l'atrophie du mésencéphale par Faint et coll., par Hecht et coll. (cas no 3). L'état marmoréen du thalamus a été signalée par Townes et coll., l'hypertrophie des olives bulbaires par Smith et coll. (cas no 11), la cyclopie et l'arhinencéphalie par Nitowsky et coll. et Uchida et coll. dans des délétions du bras court d'un 18. L'asymétrie des hémisphères cérébraux et cérébelleux a été rapportée par Gottlieb et coll. (cas no 1), par Moseley et coll.

L'hydrocéphalie a été assez souvent signalée dans la trisomie 18 (Carr et coll. (cas no 1), El-Alfi et coll., Finley et coll., Vislie et coll., Wijck, van et coll.)). De même Miller et col. dans une tétrasomie 18, Thiede et coll. dans une mosaïque 18 et Bray et coll. dans une translocation 18/18.

Des anomalies telles que l'absence de nerf crânien ont été signalées plusieurs fois. Absence du nerf olfactif par Butler et coll dans une trisomie 18 (cas no 4), par Migeon et coll. dans une translocation 13/18 et par Nitowsky et coll. dans une délétion des bras courts du 18. Les nerfs optiques étaient absents dans une trisomie 18, l'absence de chiasma optique dans une délétion des bras courts du 18 (Nitowsky et coll.) et l'atrophie des nerfs optiques par Townes et coll. Enfin, Nitowsky et coll. ont signalé aussi l'absence des paires crâniennes 4 et 6.

Des anomalies du rachis telles que méningo-encéphalocèle (Babini et coll.), le spina-bifida (Brown et coll.), le méningo-myélocèle (Carr (cas no 1), Holman et coll., Wijck et coll.) ont été rapportées dans la trisomie 18. De même Vislie et coll. ont observé un spina-bifida dans une trisomie 18, associée à une trisomie partielle 13-15.

Des malformations méningées sont assez fréquentes. Des anomalies de la faulx du cerveau existent dans la trisomie 18 (Carr (cas no 3), Crawfurd, Edwards et coll., Lewis, Nakagome et coll. et Kajii et coll.). Nitowsky et coll. l'ont constaté aussi dans une délétion des bras courts du 18. Dans ce cas, il y avait aussi une agénésie de la tente du cervelet. Enfin, Pfeiffer et coll. ont décrit un kyste de la grande citerne dans un cas de trisomie 18.

Des lésions histologiques congénitales ont été plus rarement décrites. Ainsi, Townes et coll., Zellweger et coll. ont décrit des hétérotopies épendymaires. Plus importantes en rapport avec notre observation sont les constatations de Koulischer et coll. dans une mosaïque pour la trisomie 18, et l'observation de Weber et coll. où on a observé de la démyélinisation. De même l'observation clinique de Bray et coll. semble concerner une maladie démyélinisante associée à une translocation 18/18. La prolifération gliale existe chez le malade de Koulischer et coll. et les cellules contiennent même du matériel P.A.S. positif et ont une forme ovoïde, ce qui n'est pas sans analogie avec les cellules épithélioïdes de notre observation. Dans le cas de Koulischer et coll., il y a aussi une prolifération astrocytaire importante.

Il est donc évident que les aberrations tant numériques que structurales du chromosome 18 ont des répercussions sur la structure du système nerveux central et de ses enveloppes dans de nombreux cas. Néanmoins, les lésions observées dans la leucodystrophie de Krabbe comportant des éléments prolifératifs qui s'apparentent autant aux hyperplasies et para-néoplasies qu'aux processus purement dégénératifs. Les processus prolifératifs entrent davantage dans le cadre des lésions acquises plutôt que dans les lésions malformatives proprement dites. C'est la raison pour laquelle il convient d'examiner les associations entre les maladies néoplasiques ou para-néoplasiques et les aberrations du chromosome 18.

L'aneuploïdie quasi constante des néoplasmes concerne la totalité des groupes chromosomiques. Presque chaque fois qu'il y a une anomalie du chromosome 18, celle-ci est accompagnée d'aberrations des autres groupes chromosomiques. Il serait cependant avantageux de savoir si les aberrations chromosomiques du chromosome 18 sont le plus souvent dans le sens de l'addition ou de la perte de matériel (18). Pour ce faire, nous avons colligé les différentes tumeurs où nous avons constaté des aberrations du 18.

Dans le cancer du sein, il y a 4 observations (Ishihara et coll. (61) (no 18), Ishihara et coll. (63) (cas nos 2, 5 et 9)) où il y a une perte du chromosome 18. Quatre autres observations, au contraire, montrent au moins une trisomie pour le chromosome 18 (Ishihara et coll. (cas no 3), Ishihara (cas nos 3, 4 et 11)).

Dans le cancer du poumon, une observation (Sandberg et coll. (cas no 7)) comporte une monosomie 18, alors que deux autres (Ishihara et coll. (cas no 1 et 8)) ont du matériel 18 en surplus.

Dans le cancer de l'estomac, on relève deux observations avec monosomie 18 (Makino et coll. (cas nos 35 et 42)) et deux trisomies 18 (Makino et coll. (cas nos 39 et 40)).

Le cancer de l'œsophage (Lubs et coll. (cas no 4)), le cancer du côlon (Lubs et coll. (cas no 6), Ishihara et coll. (cas nos 14 et 19)) et le cancer de l'ovaire (Ishihara et coll. (cas nos 10, 12 et 13)), ne montrent que des monosomies 18.

Dans le cancer du col de l'utérus, on relève une trisomie 18 (Auersperg).

Dans la môle hydatiforme, Makino et coll. ont décrit trois cas (S.T., K.J., S.D.) avec monosomie 18, alors qu'une villosité placentaire normale montrait une trisomie 18.

Dans le réticulo-sarcome, Sasaki et coll. ont observé une monosomie 18 (cas no 2), de même qu'une trisomie 18 (cas no 1). Par contre, dans le lympho-sarcome, Sandberg et coll. n'ont observé que des trisomies 18 (cas nos 2 et 3).

Dans les leucémies, à cellules souches, et à promyélocytes, Kiossoglou et coll. ont décrit des trisomies 18 (cas nos 17 et 26). Dans la leucémie myéloïde aiguë, Sandberg et coll. ont trouvé une monosomie (cas no 13). Dans la leucémie myéloïde chronique, Kiossoglou et coll. (cas no 5) et Nowell et coll. (cas 181 T) ont trouvé une monosomie 18, alors que Kiossoglou (cas no 3) a observé une trisomie 18.

Dans la leucémie lymphocytaire aiguë, Sandberg et coll. (cas no 39) ont trouvé une monosomie 18, alors que Hungerford et coll. (cas 122T, 137T) et Sandberg et coll. (cas nos 45, 46 et 48) ont vu une trisomie 18.

Enfin, dans une érythroleucémie, Kiossoglou et coll. (cas no 28) ont signalé une trisomie 18. Pour ce qui est de la myélo-fibrose souvent considérée comme un état pré-leucémique, Nowell et coll. (cas 284T) ont observé une monosomie 18.

Comme on peut s'en rendre compte, les cancers du sein, du poumon, de l'estomac, le réticulo-sarcome, la leucémie myéloïde chronique et la leucémie lymphoïde aiguë montrent des pertes et des excès de matériel chromosomique 18 avec une fréquence quasi égale. Parmi les autres néoplasies, il n'y a que le cancer de l'ovaire et du côlon qui, à date, montrent une tendance plus prononcée à la perte de matériel 18. Les autres variétés n'étant représentées que par un ou deux cas, en ce qui concerne les modifications du chromosome 18 ne sauraient permettre de dégager des conclusions.

Il semble bien que le chromosome 18 ne soit pas impliqué de façon préférentielle dans ces néoplasmes.

Seules quelques observations isolées montrent des modifications importantes du chromosome 18. Ainsi Pedersen a signalé la perte d'un chromosome 18 dans deux cas de leucémie myéloïde chronique, caractérisée au surplus par la présence de deux chromosomes supplémentaires du groupe 6-12 et du chromosome de Philadelphie. Stahl et coll., dans un cas d'érythromyélose avec pseudo-syndrome de Pelger-Huet, ont pu mettre en évidence dans les lignées hypodiploïdes des clones dont la caractéristique constante est la perte de chromosomes 18. Sandberg et coll. (cas no 2) ont noté que les cellules à 47 chromosomes de lymphosarcome contenaient en majorité un chromosome 17-18 supplémentaire.

Tout récemment Spiers et coll., dans une étude cytogénétique de 10 lymphomes, ont observé la délétion des bras courts d'un 17-18 dans trois cas. Ils supposent que cette aberration a une relation spéciale avec les maladies lympho-prolifératives. Ils proposent même de nommer ce chromosome M^1 (Melbourne) si la relation de cette aberration avec le lymphome est confirmée.

Il semble que dans ces observations, les aberrations du chromosome 18 soient plus que fortuites et peut-être réellement associées avec ces entités pathologiques acquises.

Dans l'ensemble, il semble difficile de voir des relations pathogéniques entre la leucodystrophie de Krabbe et la monosomie 18. Les seuls caryotypes que nous avons retrouvés dans la littérature où la seule aberration consiste en une monosomie 18, font partie de lignées secondaires. Ainsi, Lucas et coll. montrent une monosomie 18 qu'ils attribuent à la perte pendant la culture d'un chromosome 18 en anneau. Kadowaki et coll. d'autre part, ont observé la perte d'un chromosome 18 dans les cellules de la moelle osseuse d'un individu atteint d'alymphoplasie et dont les chromosomes forment une chimère XX/XY. Les auteurs ont émis l'hypothèse d'un état pré-leucémique pour expliquer cette monosomie 18, ainsi que l'aspect flou des chromosomes.

La perte exclusive d'un chromosome 17-18 dans le tissu malade ne semble pas l'effet du hasard. Cette monosomie ne nous paraît pas transmise par les parents, mais bien un phénomène acquis. Il est alors possible que des conditions extérieures puissent avoir un rôle étiologique. Mitelman a en effet rapporté récemment la perte préférentielle d'un chromosome dans les cellules d'une tumeur induite par le virus du sarcome de Rous. Les observations sur des cellules humaines montrent la perte d'un chromosome 21-22 après infection par le virus SV 40 (Yerganian et coll.). Moorhead et Saksela ont confirmé cette perte d'un 21-22 dans 26.9%

des cellules et la perte d'un 13-15 dans 23.3%. Il s'agit de chromosomes à satellites, probablement engagés dans l'organisation nucléolaire et plus sujets à des réarrangements. En ce sens Steenis a montré dans des néoplasies un surplus de chromosomes 6-12 et une carence de chromosomes à satellites 13-15 et 21-22. On pense que les chromosomes à satellites donnent par ré-arrangement naissance à des métacentriques de la taille du groupe C. On doit signaler enfin, la perte probablement préférentielle de chromosomes 21 dans 3/9 cas d'anémie pernicieuse (Kiossoglou et coll.).

En somme, à part les observations de Koulisher et coll., et de Bray et coll. où un syndrome dégénératif du système nerveux est associé à une aberration du chromosome 18, il n'y a pas à notre connaissance d'observation caractérisée par la perte exclusive d'un chromosome 17-18 associée à des lésions congénitales ou acquises du système nerveux central ou d'autres tissus.

Résumé

Les auteurs présentent une observation de sclérose cérébrale diffuse de Krabbe caractéristique tant au point de vue clinique que morphologique. En particulier, on doit souligner l'arrangement péri-vasculaire classique des cellules globoïdes. Des analyses chromosomiques de différents tissus ont été exécutées chez ce patient. Les cultures leucocytaires et cutanées ont donné des résultats tout à fait normaux. Par contre la méthode semi-directe sur tissu cérébral (incubation de neuf heures dans le milieu 199) a permis d'obtenir sept mitoses convenables pour l'établissement de caryotypes. Ces mitoses ont constamment révélé une monosomie pour un des chromosomes du groupe F (17-18). Les auteurs ont donc conclus à une monosomie pour un chromosome 18.

Les parents du malade ont été soumis à des analyses chromosomiques sur les leucocytes circulants et se sont avérés tout à fait normaux.

La revision de la littérature sur les aberrations du chromosome 18 permet de conclure que cette variété de sclérose diffuse du cerveau peut entrer à la rigueur dans le cadre des manifestations phénotypiques de ce chromosome.

Les lésions acquises néoplasiques ou para-néoplasiques ne semblent pas montrer de variations préférentielles pour les chromosomes 17-18 bien que de rares exemples tendent à appuyer cette hypothèse.

La coïncidence de ces deux éventualités aussi rares doit être confirmée avant que l'on puisse établir sur des bases solides des relations étiologiques entre cette variété de sclérose cérébrale et la monosomie 18.

Summary

The authors present a case of Krabbe's diffuse cerebral sclerosis which is characteristic both clinically and pathologically. The globoid cells have the typical perivascular arrangement. The patient was submitted to chromosomal analysis in different tissues. The blood and skin cultures were entirely normal. The direct method on cerebral white matter with a short incubation of 9 hours in medium 199 yielded 7 suitable mitoses for karyotype. These showed constantly an absence of a chromosome in the F group (17-18). This finding was interpreted as a monosomy for number 18 chromosome. The parents and relatives of the propositus were found normal in blood chromosome analyses. After reviewing the literature on chromosome 18 aberrations, it is concluded that aberrations for chromosome 18 might be compatible with this pathology of the central nervous system.

Acquired neoplastic and paraneoplastic lesions do not seem to be linked with preferential numerical or structural variations of chromosomes 17-18. A few instances nevertheless show some relation to these chromosomes.

This coincidence of two rare events needs further confirmation before the relation between monosomy for chromosome 18 and this variety of cerebral diffuse sclerosis could be more firmly established.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUERSPERG, N.: Long-Term Cultivation of Hypodiploid Human Tumor Cells. *J. Nat. Cancer Inst.*, **32**: 135, 1964.
2. AUSTIN, J.; LEHFELDT, D. et MAXWELL, W.: Experimental "Globoid bodies" in White Matter and Chemical Analysis in Krabbe's Disease. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **20**: 284, 1961.
3. AUSTIN, J. H.: Recent Studies in the Metachromatic and Globoid Forms of Diffuse Sclerosis. *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, **40**: 189, 1962.
4. AUSTIN, J.: Studies in Globoid (Krabbe) Leukodystrophy. I. The Significance of Lipid Abnormalities in White Matter in 8 Globod and 13 Control Patients. *Arch. Neurol.*, **9**: 207, 1963.
5. BANINI, B.; PIAZZI, B. et SCORZA, P. A.: Studi Citogenetici in Varie Sindromi Malformative. *Clinica Pediatrica* (Bologna), **44**: 770, 1962.
6. BAIKIE, A. G.; GARSON, O. M. et BIRRELL, R. G.: Mosaicism for Trisomy 17-18 and Trisomy 13-15 in Man. *Nature*, **207**: 1419, 1965.
7. BIGNAMI, A.; TINGEY, A. H. et TORRE, C.: Diffuse Cerebral Sclerosis, Krabbe Type (Anatomo-pathological and Chemical Study of 2 cases. *Rev. Neurol.*, **31**: 712, 1961.
8. BRAY, P. F. et MUKHERJEE, B. B.: A Chromosome Anomaly in an Infant with a Degenerative Disease of the Central Nervous System. *J. Pediat.*, **62**: 230, 1963.
9. BREIBART, S.; MELLMAN, W. J. et EBERLEIN, W. R.: A 13-15/18 Chromosome Translocation. *Pediatrics*, **63**: 714, 1963.
10. BREIBART, S.; MELLMAN, W. J. et EBERLEIN, W. R.: Developmental Retardation Associated with an Unbalanced 13-15/18 Translocation. *Cytogenetics*, **3**: 252, 1964.
11. BROWN, C. D.: The 18 Trisomy Syndrome. Communication personnelle. *Human Chromosome Newsletter*, **12**: 6, 1964.
12. BUTLER, L. J.; SNODGRASS, G. J. A. I.; FRANCE, N. E.; SINCLAIR, L. et RUSSELL, A.: E (16-18) Trisomy Syndrome: Analysis of 13 cases. *Arch. Dis. Child.*, **40**: 600, 1965.
13. CARR, D. H.: Chromosome Abnormalities and their Influence on the Development of the Nervous System. International Copenhagen Congress on the Scientific Study of Mental Retardaion. Denmark, 7-14 août 1964.
14. COLLIER, J. et GREENFIELD, J. G.: Encephalitis Periaxialis of Schilder. *Brain*, **47**: 469, 1924.
15. CRAWFURD, M.: Multiple Congenital Anomaly Associated with an Extra Autosome. *Lancet*, **2**: 22, 1965.
16. EDWARDS, J. H.; HARNDEN, D. G.; CAMERON, A. H.; CROSSE, M. et WOLF, O. H.: A New Trisomic Syndrome. *Lancet*, **1**: 787, 1960.
17. EL-ALFI, O. iS.; BIESELE, J. J. et SMITH, P. M.: Trisomy 18 in a Hydrocephalic Fetus. *J. Pediatrics*, **65**: 67, 1964.
18. DAY, R. W.: Mental Defect Associated with an Abnormal Extra Chromosome. Communication personnelle. *Human Chromosome Newsletter*, **7j**: 6, 1962.
19. FAINT, S. et LEWIS, F. J. W.: Presumptive Deletion of the Short Arms of Chromosome 18 in a Cyclops. Communication personnelle. *Human Chromosome Newsletter*, **14**: 5, 1964.

20. FINLEY, W. H.; FINLEY, S. C. et CARTE, E. T.: 17-18 Trisomy Syndrome. *Am. J. Diseases of Children*, **106**: 591, 1963.
21. FRANKHAUSER, R.; LUGINBUHL, H. et HARTLEY, W. J.: Leukodystrophie vom Typus Krabbe beim Hund. *Schweit. Arch. Tierheilk.*, **105**: 198, 1963.
22. FROLAND, A.; HOLST, G. et TERSLEV, E.: Multiple Anomalies Associated with an Extra Small Autosome. *Cytogenetics*, **2**: 99, 1963.
23. GERMAN III, J. L.; RANKIN, J. K.; HARRISON, P. A.; DONOVAN, D. J.; HOGAN, W. J. et BEARN, A. G.: Autosomal Trisomy of a Group 16-18 Chromosome. *J. Pediatrics*, **60**: 503, 1962.
24. GOTTLIEB, M. I.; HIRSCHHORN, K.; COOPER, H. L.; LUSKIN, N.; MOLOSHOK, R. E. et HODES, H. L.: Trisomy 17 Syndrome. (Report of three cases and review of the literature). *Am. J. Med.*, **33**: 763, 1962.
25. GROUCHY, de J.; ROYER, P. et SALMON, C.: Délétion partielle des bras longs du chromosome 18. *Pathol. Biol.*, **12**: 579, 1964.
26. GUSTAVSON, K. H.; HAGBERG, B.; FINLEY, S. C. et FINLEY, W. H.: An Apparently Identical Extra Autosome in Two Severely Retarded Sisters with Multiple Malformations. *Cytogenetics*, **1**: 32, 1962.
27. HALLERVORDEN, J.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, XIII/1T. Erkrankungen des zentralen Nervensystems. I. Springer (Berlin), 1957.
28. HAYLOCK, J.; FITZGERALD, M.; DANKS, D. et DENNETT, X.: Two Cases of the 18 Trisomy Syndrome One Combination with an XXY Karyotype. Communication personnelle. *Human Chrom. Newsletter*, **9**: 15, 1963.
29. HECHT, F.; BRYANT, J. S.; MOTULSKY, A. G. et GIBLETT, E. R.: The No. 17-18 (E) Trisomy Syndrome. *J. Pediat.*, **63**: 605, 1963.
30. HOLMAN, G. H.; ERKMAN, B.; ZACHARIAS, D. L. et KOGH, H. F.: The 18-Trisomy Syndrome. Two New Clinical Variants. *New Engl. J.M.*, **268**: 982, 1963.
31. HUNGERFORD, D. A.: Chromosome Stupdies in Human Leukemia. I. Acute Leukemia in Children. *J. Nat. Cancer Inst.*, **27**: 983, 1961.
32. ISHIHARA, T.; MOORE, G. E. et SANDBERG, A. A.: Chromosome Constitution of Cells in Effusions of Cancer Patients. *J. Nat. Cancer Inst.*, **27**: 893, 1961.
33. ISHIHARA, T. et SANDBERG, A. A.: Chromosome Constitution of Diploid and Pseudodiploid Cells in Effusions of Cancer Patients. *Cancer*, **16s** 885, 1963.
34. ISHIHARA, T.; KIKUCHI, Y. et SANDBERG, A. A.: Chromosomes of Twenty Cancer Effusions: Correlations of Karyotypic, Clinical and Pathologic Aspects. *J. Nat. Cancer Inst.*, **30**: 1303, 1963.
35. KADOWAKI, J.-I.; THOMSON, R. I.; ZWELZER, W. W.; WOOLLEY, P. V. Jr.; BROUGH, A. J. et GRUBER, D.: XX/XY Chimaerism in Thymic Alymphoplasia. *Lancet*, **2**: 1152, 1965.
36. KAJII, T.; OIKAWA, K.; ITAKURA, K. et OHSAWA, T.: A Probable 17-18 Trisomy Syndrome with Phocomelia, Exomphalos and Agenesis of Hemidiaphragm. *Arch. Dis. Child.*, **39**: 519, 1964.
37. KIOSSOGLOU, K. A.; MITUS, W. J. et DAMESHEK, W.: Chromosomal Aberrations in Acute Leukemia. *Blood*, **26**: 610, 1965.
38. KIOSSOGLOU, K. A.; MITUS, W. J. et DAMESHEK, W.: Chromosomal Aberrations in Pernicious Anemia. Study of Three Cases Before and After Therapy. *Blood*, **25**: 662, 1965.
39. KOULISCHER, L.; PELC, S. et PERIER, O.: A Case of Trisomy 18 Mosaicism. *Lancet*,: **2**: 945, 1963.
40. KRABBE, K.: A New Infantile Form of Diffuse Brain Sclerosis. *Brain*, **39**: 74, 1916.
41. LEJEUNE, J.; TURPIN, R. et GAUTIER, M.: Etude des chromosomes somatiques humains. Technique de culture de fibroblastes *in vitro*. *Rev. franç. étude clin. Biol.*, **5**: 406, 1960.
42. LEWIS, F. J. W. et FAINT, S.: Trisomies of D 13-15 and 17-18 — Two Cases. Communication personnelle. *Hum. Chrom. Newsletter*, **15**: 12, 1965.
43. LUBS, H. A. Jr. et CLARK, R.: The Chromosome Complement of Human Solid Tumors. I. Gastrointestinal Tumors and Technic. *New Engl. J. Med.*, **268**: 907, 1963.
44. LUCAS, M.; KEMP, N. H.; ELLIS, J. R. et MARSHALL, R.: A Small Autosomal Ring Chromosome in a Female with Congenital Malformations. *Ann. Hum. Genet. Lond.*, **27**: 189, 1963.
45. MAKINO, S.; SASAKI, M. S. et TONOMURA, A.: Cytological Studies of TRumors. XLI Chromosome Studies in Fifty-two Human Tumors. *J. Nat. Cancer Inst.*, **32**: 741, 1964.
46. MAKINO, S.; SASAKI, M. S. et FUMUSCHIMA, T.: Cytological Studies of Tumors. XLI. Chromosomal Instability in Human Chorionic Lesions. *Okajimas Fol. Anat. Jap.*, **40**: 439, 1965.
47. MIGEON, B. R. et YOUNG, W. J.: Reciprocal (D;E) Translocation: Euploid Transmission in Three Generations. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **115**: 379, 1964.
48. MILLER, J. Q.; ROSTAFINSKI, M. J. et HYDE, M. S.: A defective Extra Chromosome Associated with Clinical 17-18 Trisomy Syndrome. *Pediatrics*, **36**: 135, 1965.
49. MITELMAN, F.: Preferential Chromosome Loss in a Rous Rat Sarcoma in Response to Environmental Changes. *Hereditas*, **54**: 202, 1965.
50. MOORHEAD, P. S.; NOWELL, P. C.; MELLMAN, W. J.; BATTIPS, D. M. et HUNGERFORD, D. A.: Chromosome Preparations of Leukocytes Cultured from Human Peripheral Blood. *Exp. Cell Res.*, **20**: 613, 1960.
51. MOORHEAD, P. S. et SAKSELA, E.: Non-random Chromosomal Aberrations in SV_{40} Transformed Human Cells. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **62**: 57, 1963.
52. MOSELEY, J. E.; WOLF, B. S. et GOTTLIEB, M. I.: The Trisomy 17-18 Syndrome (Roentgen Features). *Am. J. Roentg. Rad. Ther. Nucl. M.*, **89**: 905, 1963.
53. NAKAGOME, Y.; KOMIYA, K. et ARIMA, M.: A Case of Trisomy 18 Syndrome. *Paediatria Univ. Tokyo*, **8**: 48, 1963.
54. NITOWSKY, H. M.; SINDHVANANDA, N.; KONIGSBERG, U. R. et WEINBERG, T.: Partial 18 Monosomy in the Cyclops Malformation. *Pediatrics*, **37**: 260, 1966.
55. NOWELL, P. G. et HUNGERFORD, D. A.: Chromosome Studies in Human Leukemia. IV. Myeloproliferative Syndrome and Other Atypical Myeloid Disorders. *J. Nat. Cancer Inst.*, **29**: 911, 1962.
56. OZONOFF, M. B.; STEINBACH, H. L. et MAMUNES, P.: The Trisomy 18 Syndrome. *Am. J. Roentg. Rad. Ther. N. M.*, **91**: 618, 1964.
57. PATAU, K.; THERMAN, E.; SMITH, D. W. et De MARS, R. I.: Trisomy for Chromosome 18 in Man. *Chromosoma*, **12**: 280, 1961.
58. PEDERSEN, B.: Two Cases of Chronic Myeloid Leukaemia with Presumably Identical 47-Chromosome Cell-lines in the Blood. *Acta Path. Microbiol. Scandinav.*, **61**: 497, 1964.
59. PFEIFFER, R. A. et HUTHER, W.: Trisomie des Chromosomes Nr. 18 unter dem Bild einer Arthrogryposis multiplex congenita. *Med. Klin.*, **27**: 1110, 1963.
60. ROHDE, R. A.; BOWLES, A. et HODGMAN, J.: Mimicry in the Chromosomal Syndromes: Two Cases of the E_1-Syndrome. Communication personnelle. *Hum. Chrom. Newsletter*, **15**: 18, 1965.
61. ROSENFIELD, R. L.; BREIBART, S.; ISAACS, H. Jr.; KLEVIT, H. D. et MELLMAN, W. J.: Trisomy of Chromosomes 13-15 and 17-18: its Association with Infantile Arteriosclerosis. *Am. J. Med. Sci.*, **244**: 135, 1962.
62. SACREZ, R.; LEVY, J.-M.; GRUNER, J.-E.; BILLUART, J. et GARLIER, G.: La leucodystrophie de Krabbe. *Arch. Franç. Pediat.*, **22**: 641, 1965.
63. SANDBERG, A. A.; ISHIHARA, T.; KIKUCHI, Y. et CROSS-WHITE, L. H.: Chromosomes of Lymphosarcoma and Cancer Cells in Bone Marrow. *Cancer*, **17**: 738, 1964.
64. SANDBERG, A. A.; ISHIHARA, T.; KIKUCHI, Y. et CROSS-WHITE, L. H.: Chromosomal Differences among the Acute Leukemias. *Ann. New York Acad. Sci.*, **113**: 663, 1964.
65. SASAKI, M. S.; SOFUNI, T. et MAKINO, S.: Cytological Studies of Tumors. XLII. Chromosome Abnormalities in Malignant Lymphomas of Man. *J. Am. Cancer Soc.*, **18**: 1007, 1965.
66. SCHILDER, P.: Zur Kentnis der sog. Diffuse Sklerose. Ueber Encephalitis periaxialis diffusa. *Zeitschr. Neurol.*, **10**: 1, 1912.
67. SMITH, D. W.; PATAU, K.; THERMAN, E. et INHORN, S. L.: The no. 18 Trisomy Syndrome. *J. Pediat.*, **60**: 513, 1962.
68. SMITH, D. W.; PATAU, K. et THERMAN, E.: Autosomal Trisomy Syndrome. *Lancet*, **2**: 211, 1961.
69. SMITH, D. W.: The no. 18 Trisomy and D_1 Trisomy Syndromes. *Pediat. Clin. N. Am.*, **10**: 389, 1963.
70. SPIERS, A. S. D. et BAIKIE, A. G.: Cytogenetic Studies in the Malignant Lymphomas. *Lancet*, **2**: 506, 1966.
71. SPRIGGS, A. I. et BODDINGTON, M. M.: Chromosomes of Human Cancer Cells. *Brit. Med. J.*, **2**: 1431, 1962.
72. STAHL, A.; PAPY, M. C.; MURATORE, R.; MONGIN, M. et OLMER, J.: Erythromyélose avec pseudo-syndrome de Pelger-Huet et anomalies chromosomiques complexes. *Nouv. Rev. Franç. Hématol.*, **5**: 879, 1965.
73. STEENIS, van H.: Chromosomes and Cancer. *Nature*, **1**: 819, 1966.
74. THIEDE, H. A. et SALM, S. B.: Chromosomes Studies of Human Spontaneous Abortions. *Am. J. Obst. Gyn.*, **90**: 205, 1964.
75. THIEFFRY, S.; ARTHUIS, M.; GROUCHY, de J.; LAMY, M. eet SALMON, C.: Délétion des bras courts d'un chromosome 17-18: dysmorphies complexes avec oligophrénie. *Arch. Franç. Pediat.*, **20**: 740, 1963.
76. TOWNES, P. L.; MANNING, J. A. et DE HART, G. K. Jr.: Trisomy 18 (16-18) Associated with Congenital Glaucoma and Optic Atrophy. *J. Pediat.*, **61**: 755, 1962.
77. TOWNES, P. L.; KREUTNER, K. A.; KREUTNER, A. et MANNING, J.: Observations on the Pathology of the Trisomy 17-18 Syndrome. *J. Pediat.*, **62**: 703, 1963.
78. TROWELL, H. R. et HILTON, H. B.: A Case of Trisomy 18 Syndrome. Communication personnelle. *Hum. Chrom. Newsletter*, **10**: 15, 1963.
79. TROWELL, H. R. et MASTERS, P. L.: Unique 17-18/21-22 Translocation in Trisomy 17-18. Communication personnelle. *Hum. Chrom. Newsletter*, **16**: 33, 1965.
80. TURNER, B.; DULK, den, G. M. et WATKINS, G.: The 17-18 Trisomy and 21 Trisomy Syndromes in Siblings. *J. Pediat.*, **64**: 601, 1964.
81. UCHIDA, I. A.; McRAE, K. N.; WANG, H. C. et RAY, M.: Familial Short Arm Deficiency of Chromosome 18 Concomitant with Arhinencephally and Alopecia Congenita. *Am. J. Hum. Genet.*, **17**: 410, 1965.
82. VISLIE, H.; WEHM, M.; BROGGER, A. et MOHR, J.: Chromosome Abnormalities in a Mother and Two Mentally Retarded Children. *Lancet*, **2**: 76, 1962.
83. WAGSHAL IVES, R. et BERMAN, J. L.: 17-18 Trisomy Syndrome. Communication personnelle. *Hum. Chrom. Newsletter*, **11**: 12, 1963.
84. WALLACE, B. J.; ARONSON, S. M. et VOLK, B. W.: Histochemical and Biochemical Studies of Globoid Cell Leucodystrophy (Krabbe's Disease). *J. Neurochem.*, **11**: 367, 1964.
85. WARKANY, J.; WEINSTEIN, D. E.; SOUKUP, S. W.; RUBINSTEIN, J. H. et CURLESS, M. C.: Chromosome Analyses in a Children's Hospital. *Pediatrics*, **33**: 290, 1964.
86. WEBER, W. W.; MAMUNES, P.; DAY, R. et MILLER, P.: Trisomy 17-18 (E): Studies in Long Term Survival with Report of Two Autopsied Cases. *Pediatrics*, **34**: 533, 1964.
87. WENDER, M.; KOSOWICZ, J.; STEFFEN, J. et ZGORZALIWICZ, B.: Familial Occurrence of Trisomy 16-18. *J. Medical Genetics*, **2**: 200, 1965.
88. WOLF, U.; REINWEIN, H. et SCHROETER, R.: Bericht über vier Trisomien 18 und ein Trisomie-18-Mosaik. *Humangenetik*, **1**: 232, 1965.
89. YERGANIAN, G.; SHEIN, H. M. et ENDERS, J. F.: Chromosomal Disturbances Observed in Human Fetal Renal Cells Transformed In Vitro by Simian Virus 40 and Carried in Culture. **Cytogenetics**, **1**: 314, 1962.
90. ZELLWEGER, T.; HUFF, D. et ABBO, G.: Phocomelia and Trisomy E. *Acta. Genet. Med. Gemell.*, **14**: 164, 1965.

SYNCHRONISATION DES RADIOGRAPHIES CARDIO-PULMONAIRES AVEC LES DIFFÉRENTES PHASES DES CYCLES CARDIAQUE ET RESPIRATOIRE

André DAVIGNON [1], Micheline STE-MARIE [2], Georges MAIRET, B.T., I.E.E.E.[3] et Martine F. ÉTHIER [1]

INTRODUCTION

Les difficultés de comparer l'index cardio-thoracique de différentes radiographies d'un même enfant viennent de facteurs physiologiques et techniques. Au cours de la croissance, la silhouette médiastinale est appelée à varier quelque peu (1, 2, 3) et, à tout âge, les modifications apportées à la forme et au volume du cœur sont dues aux mouvements diaphragmatiques et cardiaques. Le péricarde est fermement attaché au tendon central du diaphragme, à l'inspiration le diaphragme s'abaisse

[1] Services de Radiologie et de Cardiologie, Hôpital Ste-Justine, Université de Montréal.
[2] Stagiaire d'été, Hôpital Ste-Justine.
[3] Division des Rayons-X, Philip's Electronics Co. Ltd.

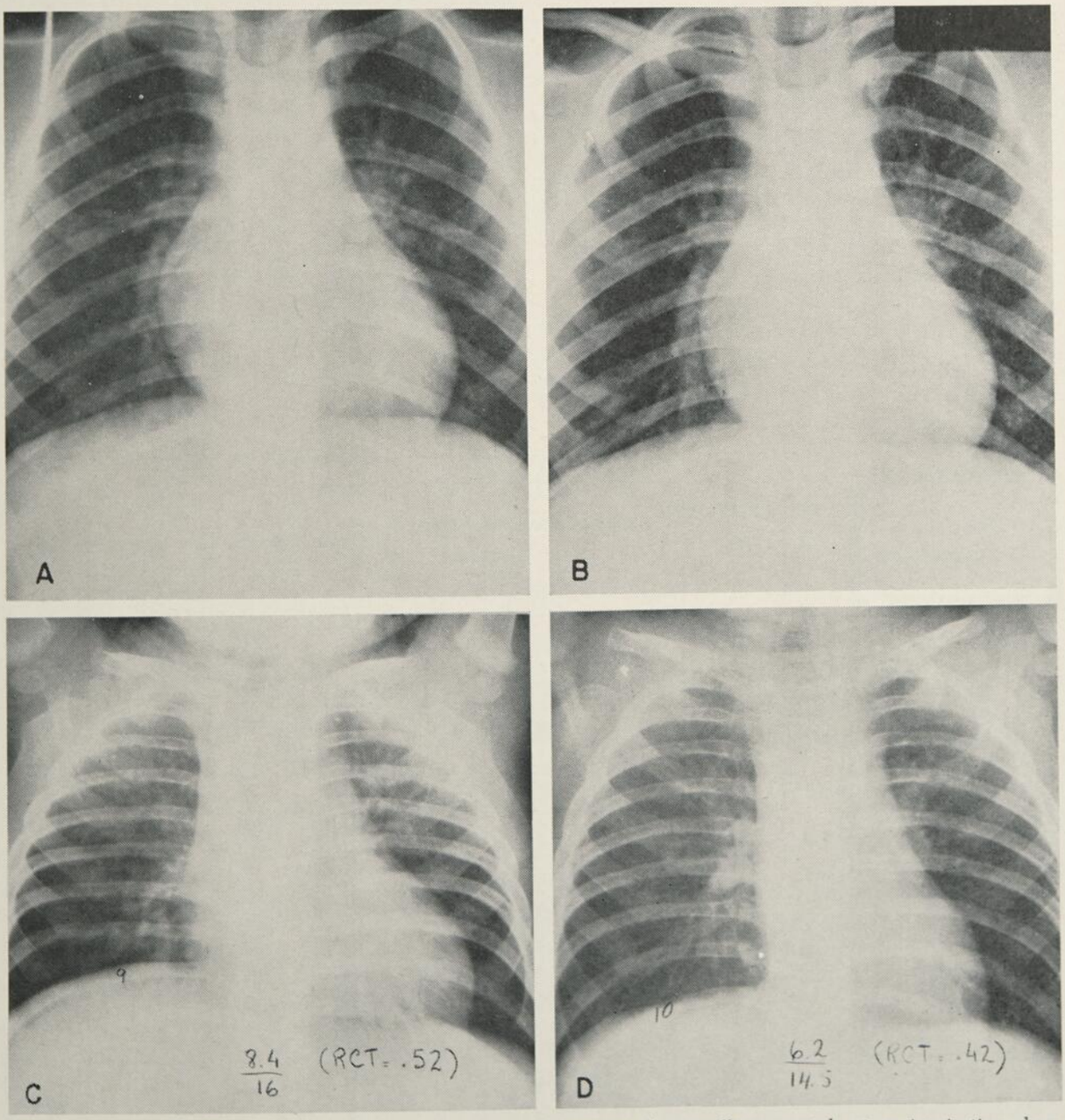


Fig. 1 — A et B: Deux radiographies prises à quelques minutes d'intervalle en systole et en inspiration chez un patient. Les 2 films sont à peu près exactement superposables. C et D: Radiographies prises selon la technique conventionnelle. On voit la très grande variation qui peut exister chez un même enfant dans la mesure du rapport cardio-thoracique.

et la silhouette cardiaque devient plus étroite et plus allongée. A l'opposé, durant l'expiration, le diaphragme remonte et le cœur s'élargit. Il en est de même durant le cycle cardiaque, le cœur n'ayant pas la même forme en systole qu'en diastole. Ces modifications de la silhouette cardiaque seraient, selon Caffey (4), plus marquées durant la 1ère et la 2e années de vie où les mouvements du diaphragme ont plus d'amplitude (Fig. 1).

Selon Burnard et James (1), ces facteurs physiologiques expliquent les difficultés de radiographier toujours dans les mêmes conditions le thorax de l'enfant. L'intérêt d'élaborer une technique qui tienne compte autant que possible de ces facteurs de façon à obtenir des images radiologiques du cœur comparables entre elles est donc évident. Dans ce but, nous avons étudié les variations de l'index cardio-thoracique calculé à partir de radiographies prises, 1) selon la technique traditionnelle, 2) en systole et en inspiration, 3) en inspiration seule.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'étude a porté sur 300 enfants, divisés en 5 groupes d'âge:

Groupe I = 0 h. à 6 mois;
Groupe II = 6 mois à 2 ans;
Groupe III = 2 ans à 6 ans;
Groupe IV = 6 ans à 10 ans;
Groupe V = 10 ans à 16 ans.

Chaque groupe comprend 60 patients. Les enfants choisis étaient hospitalisés, ne présentaient pas de cardiopathie ou de pneumopathie et devaient subir une radiographie cardio-pulmonaire de routine.

Deux radiographies de chaque enfant furent prises à 72", en position antéro-postérieure avec un temps d'exposition de 1/40 sec. Les patients de 18 mois et plus furent radiographiés en position assise. Ceux de moins de 18 mois le furent en décubitus dorsal. L'index cardio-thoracique fut ensuite calculé sur chaque radiographie et la différence entre les index des deux radiographies d'un même patient notée en pourcentage. L'index cardio-thoracique fut défini comme étant le diamètre transverse maximum du cœur divisé par le diamètre transverse maximum du thorax mesuré au bord interne des côtes.

Chaque groupe d'âge fut divisé en 3 sous-groupes de vingt enfants chacun et les radiographies furent prises dans chacun de ces sous-groupes, selon l'une des 3 méthodes suivantes:

1 — Selon la technique traditionnelle; c'est-à-dire la technicienne s'efforçant autant que possible de prendre la radiographie à la fin de l'inspiration.

2 — En inspiration et en systole; ceci est réalisé de la manière suivante: l'EGG est enregistré par un appareil Cardiopan II, type 572 de Philips, modifié de façon à établir un contact qui ferme un premier relais lors de chaque onde R (Fig. 2).

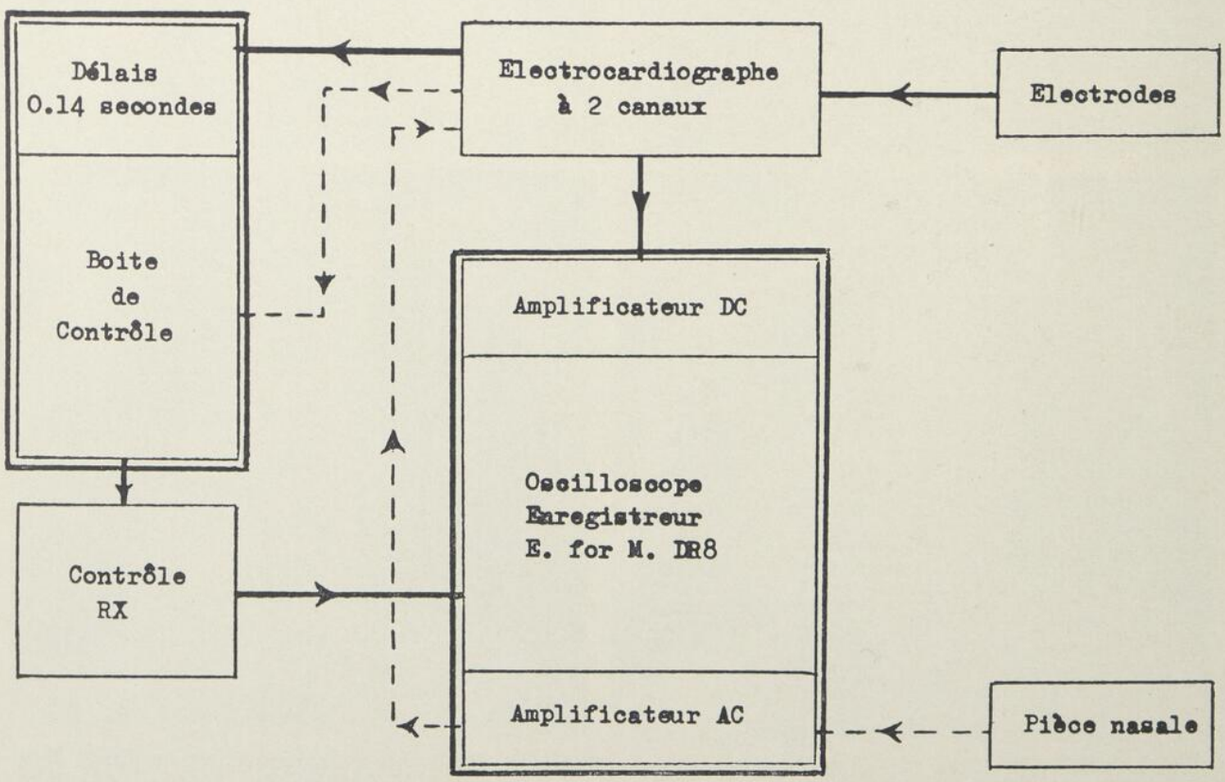


Fig. 2 — Schéma montrant l'agencement des différents appareils pour l'obtention des radiographies en systole et à la fin de l'inspiration.

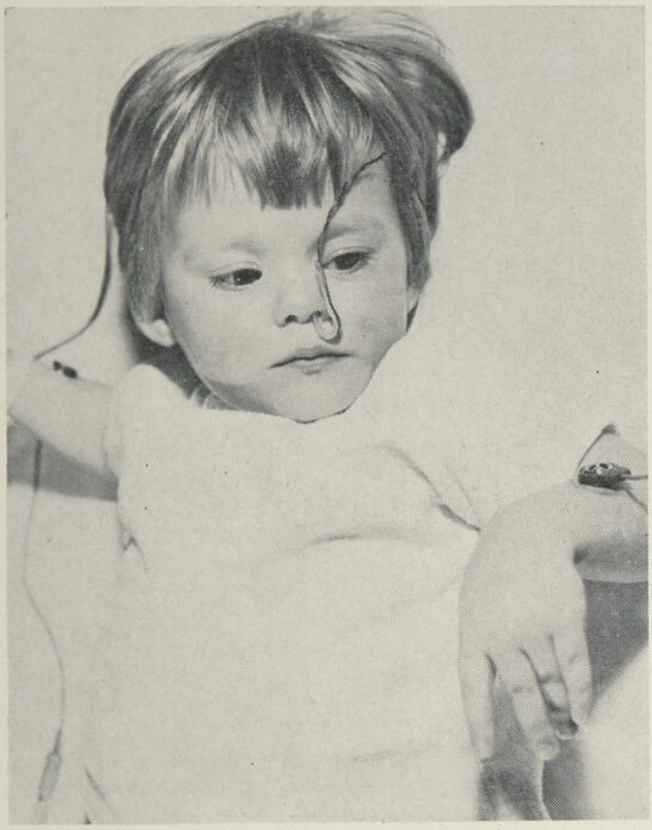


Fig. 3 — Pièce nasale et électrodes en place; le patient reste en général très calme et la procédure ne prend que quelques minutes.

Le cycle respiratoire est déterminé par un couple thermo-électrique fixé au bord d'une narine (Fig. 3). Cette pièce nasale est reliée aussi à l'appareil Cardiopan, de façon à ce que le sommet de l'inspiration établisse un deuxième contact qui ferme un second relais. Avant de passer dans le Cardiopan, la respiration est d'abord amplifiée dans un appareil "Electronics for Medicine", modèle DR-8, et enregistré sur papier. L'électrocardiogramme amplifié directement dans le Cardiopan est enregistré sur le même papier.

Lorsque se ferment simultanément les deux relais, c'est-à-dire ou moment où le patient est en systole et en inspiration, l'appareil à rayons X se déclenche automatiquement. L'enregistrement sur papier du tracé des cycles cardiaque et respiratoire et du signal indiquant le déclenchement de l'appareil à rayons X permet de contrôler le moment exact de la prise de la radiographie (Fig. 4-5).

Afin de tenir compte du temps qui existe entre la systole électrique et la systole mécanique, un délai de 0.14 sec. fut ajouté sur l'électrocardiographe, en diminuant la capacité des condensateurs sans toucher aux résistances. La durée de ce délai fut choisie à partir de l'étude des courbes de pression ventriculaire de 100 patients ayant subit des cathétérismes cardiaques. Il représente le temps moyen s'écoulant entre le sommet de l'onde R et le sommet de la pression systolique ventriculaire.

3 — En inspiration seule; dans ce cas la pièce nasale est uniquement reliée à l'appareil "Electronics for Medicine" et le technicien au contrôle déclenche l'appareil à rayons X au moment de l'inspiration maximum qu'il voit enregistrée sur l'oscilloscope (Fig. 5).

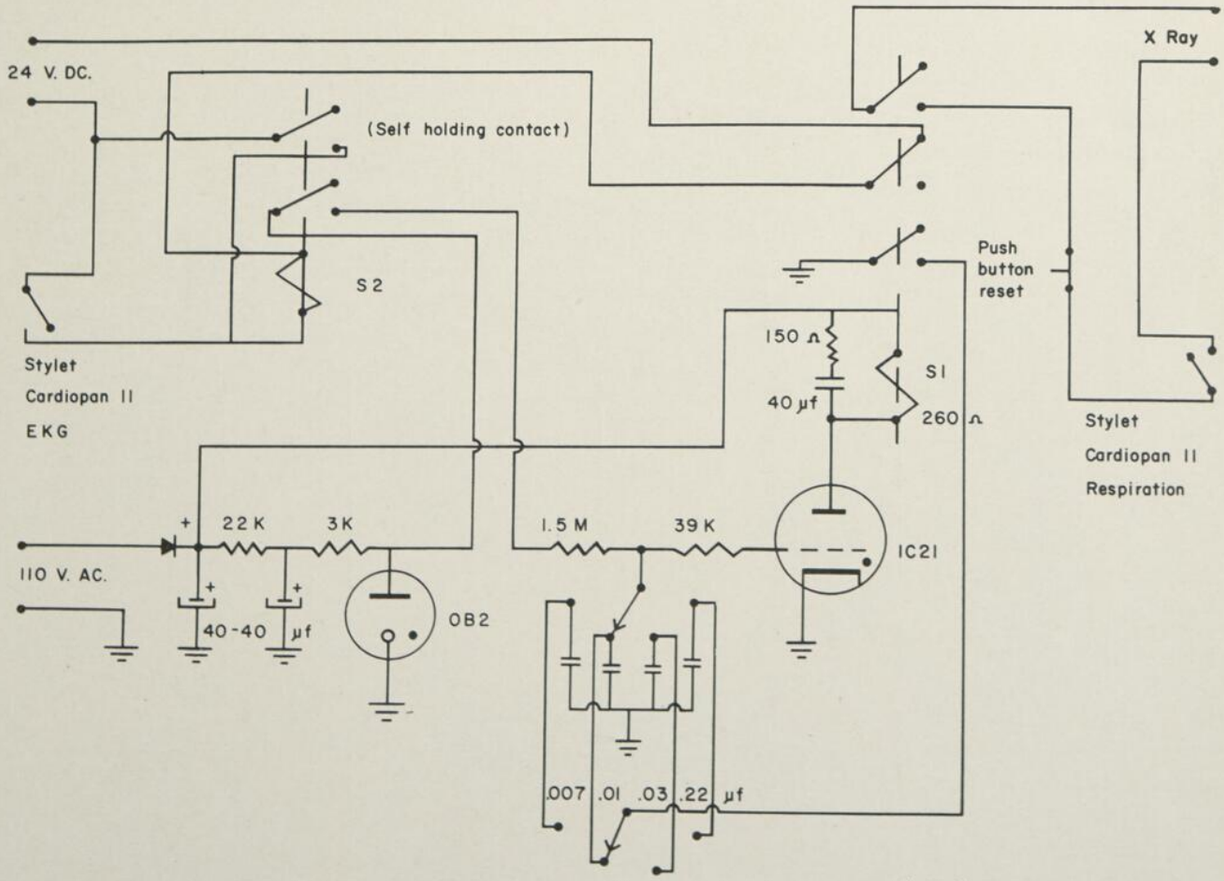


Fig. 4 — Circuit de la boîte de contrôle montrant l'agencement des relais.

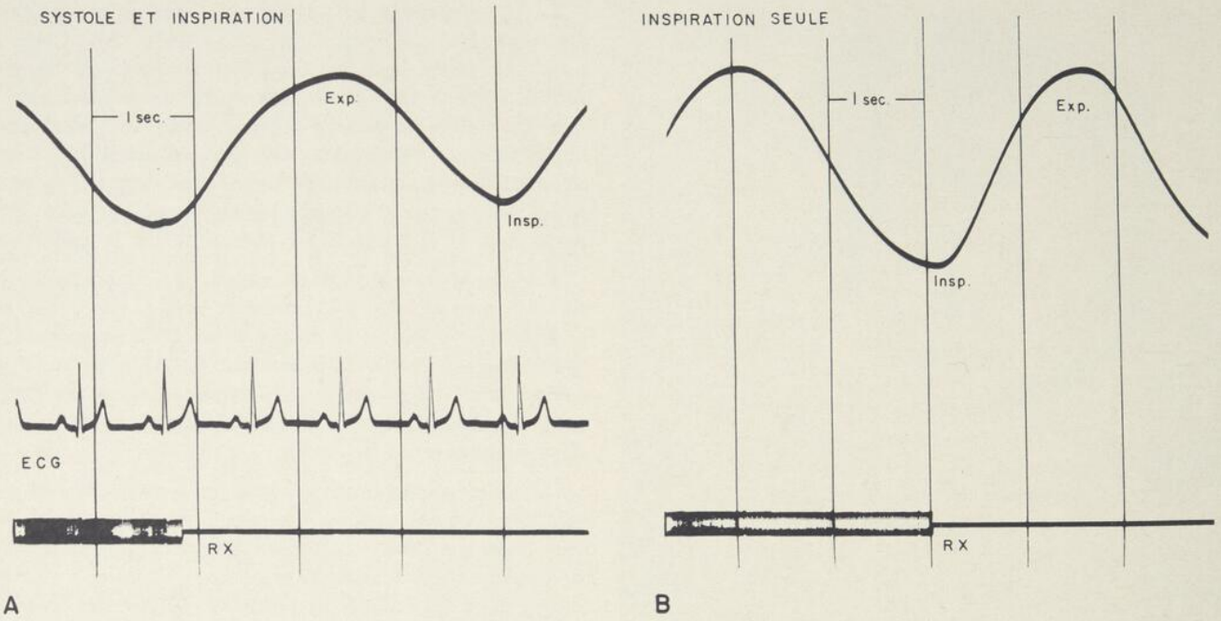


Fig. 5 — Tracé obtenu sur le papier photographique. A: avec la méthode en systole et inspiration. B: avec la méthode en inspiration seule.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

La moyenne exprimée en pourcentage de la différence entre les deux mesures de l'index cardio-thoracique, ainsi que l'écart type furent calculés pour chaque technique dans les différents groupes d'âge. Ces résultats sont donnés dans le Tableau I, on voit immédiatement la grande variabilité de la méthode traditionnelle, comparée aux deux autres. Ceci peut être exprimé encore plus clairement, graphiquement (Fig. 6). Ces différentes méthodes furent ensuite comparées entre elles à l'aide du test "t" de Student qui fut appliqué aux trois hypothèses suivantes (Tableau II):

1 — La méthode traditionnelle est de précision égale à la méthode en systole et en inspiration. Cette hypothèse doit être rejetée avec une valeur de P plus petite que .005 dans tous les cas, sauf pour le groupe de 6 ans à 10 ans ($P < .1$).

2 — La méthode traditionnelle est aussi précise que la méthode en inspiration seule, l'hypothèse doit être rejetée dans tous les cas, avec une valeur de P inférieure à .001, sauf pour le groupe de 6 à 10 ans.

3 — La méthode en systole et inspiration est aussi précise que la méthode en inspiration seule. Cette hypothèse doit être acceptée dans tous les cas, sauf pour les enfants de 0 à 6 mois ($P < .01$).

TABLEAU I

Groupes d'âge / *Méthode*		0 à 6 mois	6 mois à 2 ans	2 à 6 ans	6 à 10 ans	10 à 16 ans
Traditionnelle	moyenne des différences	4.27	5.32	5.79	3.28	4.07
	écart type	3.182	4.899	4.649	3.310	2.644
Systole et inspiration	moyenne des différences	.44	1.36	1.14	1.73	1.98
	écart type	.641	1.658	1.074	1.554	1.754
Inspiration	moyenne des différences	1.65	1.35	.93	1.93	1.53
	écart type	1.783	1.026	1.14	2.078	1.442

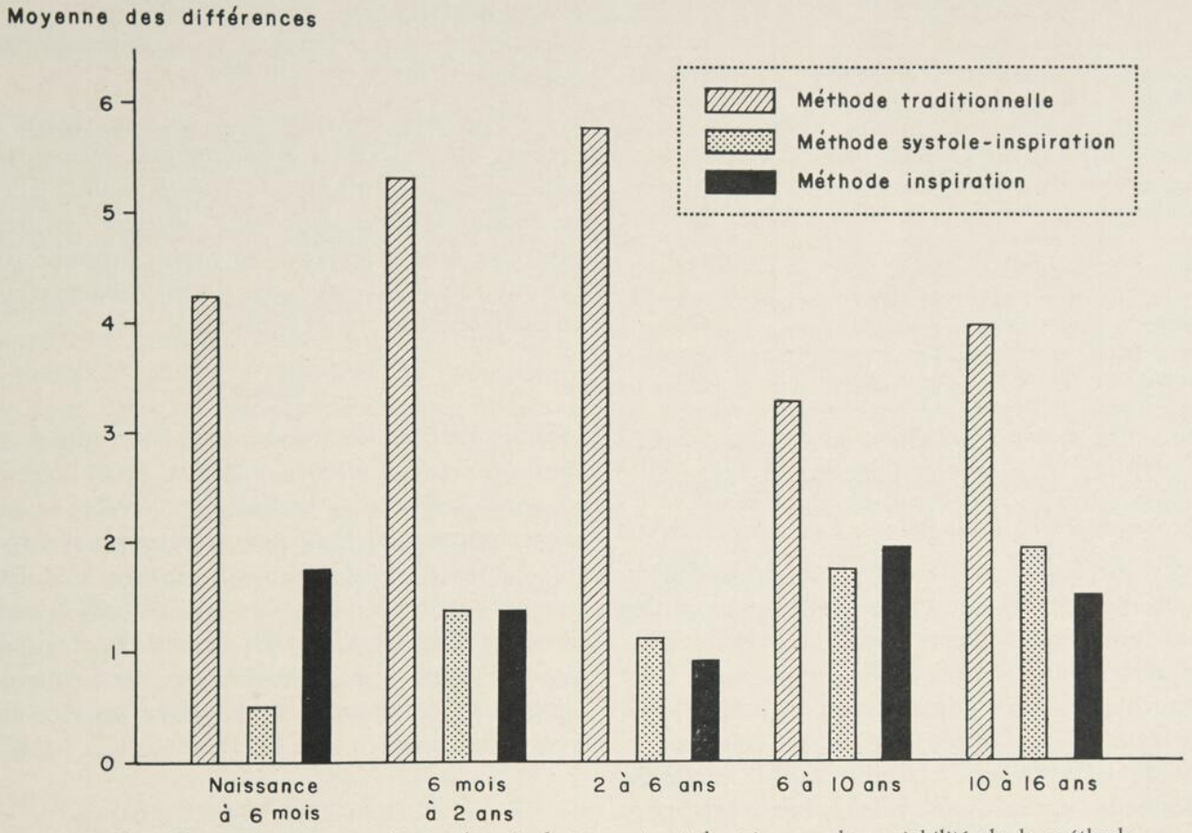


Fig. 6 — Représentation graphique des résultats montrant la très grande variabilité de la méthode traditionnelle par rapport aux 2 nouvelles techniques.

En somme, les méthodes en systole et inspiration et en inspiration seule semblent nettement supérieures à la méthode traditionnelle dans tous les cas, sauf pour le groupe de 6 à 10 ans (dans ce dernier groupe, la probabilité est cependant de l'ordre de 80 à 90%); ceci pourrait peut-être s'expliquer par le fait que l'enfant de cet âge collabore mieux quand on lui demande de poser certains gestes précis, étant en général aussi compréhensif mais moins anxieux que l'adolescent.

De plus, sauf chez les bébés de 0 à 6 mois, il n'y a pas de différences significatives entre les 2 nouvelles méthodes étudiées.

Nous avons aussi calculé l'index cardio-thoracique moyen pour chaque groupe d'âge, et selon chaque méthode (Tableau III). Il est intéressant

TABLEAU II

Groupe d'âge	*Moyenne des différences*					
	Méthode traditionnelle vs Méth. systole et insp.	P	Méthode traditionnelle vs Méth. inspiration seule	P	Méthode inspiration vs Méth. systole et insp.	P
0 à 6 mois	4.27 — .44	< .001	4.27 — 1.65	< .001	1.65 — .44	< .01
6 mois à 2 ans	5.32 — 1.36	< .001	5.32 — 1.35	< .001	1.35 — 1.36	N.S.
2 à 6 ans	5.79 — 1.14	< .001	5.79 — .93	< .001	.93 — 1.14	N.S.
6 à 10 ans	3.28 — 1.73	< .1	3.28 — 1.93	< .2	1.93 — 1.73	N.S.
10 à 16 ans	4.07 — 1.98	< .005	4.07 — 1.53	< .001	1.53 — 1.98	N.S.

TABLEAU III

Groupe d'âge	*Systole et inspiration*	*Inspiration seule*	*Méthode traditionnelle*
0 à 6 mois	.481	.460	.549
6 mois à 2 ans	.463	.468	.529
2 à 6 ans	.501	.488	.522
6 à 10 ans	.486	.487	.472
10 à 16 ans	.482	.473	.446

MOYENNE DES RAPPORTS CARDIO-THORACIQUES TABULÉE PAR GROUPE D'ÂGE ET SELON CHAQUE MÉTHODE. DANS CHAQUE CAS, CES CHIFFRES REPRÉSENTENT LES MOYENNES DE 40 MESURES (2 par patient pour 20 patients)

de noter que si l'on se fie à la méthode traditionnelle, on observe tel que décrit par la plupart des auteurs, une valeur élevée dans la période néonatale avec diminution graduelle par la suite. Ceci est beaucoup moins évident lorsqu'on utilise les 2 autres techniques. De plus, en ce qui concerne le groupe de 10 à 16 ans il semble que la méthode traditionnelle donne une valeur beaucoup plus basse; il s'agit probablement de l'effet du valsalva que font ces patients lorsqu'on essaie de prendre la radiographie à la fin de l'inspiration.

CONCLUSION

Plus l'enfant est jeune, plus il est important d'avoir des radiographies cardio-pulmonaires standardisées afin de pouvoir, le cas échéant, tracer avec précision la limite entre le normal et le pathologique et suivre avec des radiographies comparables l'évolution du volume cardiaque chez un même patient. A notre connaissance, c'est la première fois que des méthodes d'application relativement faciles permettant la prise de telles radiographies sont mises au point et démontrées supérieures à la technique conventionnelle.

La méthode en inspiration seule est plus rapide et économique ne demandant que l'usage d'une pièce nasale reliée à un oscilloscope. La lenteur du phénomène permet au technicien le contrôle visuel de la prise de la radiographie. Cette méthode devrait donc, à notre avis, se généraliser surtout en pédiatrie. Depuis que cette étude a été faite, des auteurs américains ont semblé satisfaits d'une méthode analogue basée sur l'usage d'un couple thermo-électrique inclus dans un masque (5). Nous avons aussi essayé cette technique, les enfants tolérant très mal le masque, nous avons dû l'abandonner.

La méthode en systole et en inspiration, plus précise, est supérieure à la méthode en inspiration seule chez les enfants de 0 à 6 mois. Elle est cependant d'application plus difficile et devrait peut-être être réservée à ce dernier groupe d'âge, surtout lorsqu'on soupçonne une cardiopathie ou qu'on désire en suivre l'évolution.

Résumé

Dans l'espoir de standardiser les radiographies cardio-pulmonaires chez l'enfant, nous avons mis au point 2 nouvelles techniques. Avec l'usage de ces techniques, les films peuvent être pris en systole et à la fin de l'inspiration ou encore à la fin de l'inspiration seule. L'évaluation statistique des résultats a démontré la très grande supériorité de ces méthodes sur la technique conventionnelle. L'usage de ces nouvelles méthodes est très fortement recommandée chez l'enfant.

Summary

We have devised methods to standardized cardio-pulmonary X-Ray films in infants and children. With these techniques, films can be taken either at the end of inspiration and systole or at the end of inspiration alone. A statistical evaluation of these two methods has demonstrated their superiority over the usual procedure. The use of these techniques is strongly recommended in patients of the pediatric age group.

REMERCIEMENTS

Nous désirons remercier messieurs Gilles Côté et André Choquette, techniciens en électronique pour leur précieuse collaboration, ainsi que mademoiselle Louise Messier et le docteur Marc Gervais qui, à titre de stagiaires d'été, ont commencé le travail sur ce sujet. Enfin nous désirons aussi remercier M. Jacques Saint-Pierre, Ph.D., directeur du Centre de Calculs de l'Université de Montréal pour ses conseils dans l'évaluation statistique.

BIBLIOGRAPHIE

1. BURNARD, E. D. et JAMES, L. S.: The cardiac silhouette in newborn infants: a cinematographic study of the normal range. *Pediatrics*, **27**: 713, 1961.
2. BAKWIN, H. et BAKWIN, R. M.: Growth of the cardiac silhouette and the thoraco-abdominal cavity. *Am. J. Dis. Child.*, **49**: 861, 1935.
3. ZIEGLER, R. F.: Technics for, and the importance of, heart size determination in infants and children. *J. Nat. Med. Ass.*, **54**: 439, 1962.
4. CAFFEY, J.: The heart in: Pediatric X-Ray diagnosis. 4e éd. p. 427-438. Year-Book Publisher, édit., 1961.
5. O'HARA, A. E.; WALLACE, John D. et NERLINGER, R. E.: Controlled Pulmonary Roentgenographic exposures in newborn infants. *Am. J. Roentg.*, **95**: 99, 1965.

LE SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE DU NOUVEAU-NÉ [1]

Bernard H. DORAY, F.R.C.P.(C) [2] et Robert A. AYOTTE, Ph.D.

Le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, qui est probablement l'expression clinique de la membrane hyaline retrouvée à l'autopsie, est traité couramment par une infusion à dose filée de glucose et de bicarbonate depuis les travaux de R. Usher (1). Plus récemment, Hutchison (2) a préconisé une infusion à dose filée de glucose et des injections rapides et répétées de bicarbonate de Na pour sorriger l'acidose métabolique, mesurée par l' "excès de bases négatif" ou le "déficit de bases" et Astrup et Sigaard-Andersen (3, 3a). Dawes et coll. (4) ont montré une prolongation de la survie chez le mouton immature asphyxié. Précédemment Reardon (5) avait préconisé l'emploi d'une solution faible en sodium. Dernièrement Boston et coll. (6) ont mis en doute l'utilité de traitement chez des cas qu'il classifie comme "petit risque". Nous avons donc cru utile de réévaluer ce problème.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude porte sur des nouveaux-nés de petit poids, pesant entre 850 et 2,700 grammes, admis à la pouponnière des soins intensifs pour prématurés de l'Hôpital Ste-Justine d'avril 1962 à avril 1965. Un petit groupe d'enfants sont nés à l'hôpital même, mais la plupart ont été transférés d'autres hôpitaux dans les premières heures de vie.

163 enfants de ce groupe présentaient à l'admission ou ont montré par la suite les signes objectifs qui caractérisent le syndrome clinique de la détresse respiratoire du nouveau-né. Dans le texte nous nous servirons du terme "détresse respiratoire", ou de l'abréviation "D.R.". Les signes objectifs requis pour le diagnostic étaient les suivants: tirage marqué (5 sur une possibilité de 10 selon le tableau de Baumann et Silverman (7)), grognement expiratoire, polypnée, entrée de l'air diminuée à l'auscultation. Ces signes devaient persister jusqu'à 4 hres de vie au moins pour que le diagnostic de détresse respiratoire soit accepté. L'apparence de verre dépoli, qui est l'image typique, reliée à la présence de la membrane hyaline, a été rencontré dans 46 cas. Cependant dans 6 cas décédés par la suite, l'autopsie a montré une membrane hyaline à l'histologie, sans que l'image radiologique prise quelques heures plus tôt ne soit celle d'une membrane hyaline; elle était normale ou montrait de l'aspiration. Des discordances similaires entre l'image radiologique et l'image histologique sont connues (6). 49 images radiologiques étaient anormales, mais non spécifiques.

Ont été considérés comme survies ceux qui étaient vivants 96 heures après la naissance. L'âge moyen à la mort de nos 65 décédés étaient de 32 hres si on excepte cinq décès survenus entre 96 hres et 10 jours, 3 de ces décès ont été attribués au kernictère trouvé à l'examen de section du cerveau; chez un autre décédé à 10 jours on a trouvé une membrane hyaline en voie de guérison et des signes d'infection.

A partir de ces signes cliniques, une classification en cas sévères et cas moyens fut établie. Les cas sévères sont ceux chez qui le tirage est de 6 ou plus selon l'index de Silverman (7), avec grognement, et persistant jusqu'à l'âge de 24 heures ou jusqu'à la mort. Tous ces cas ont nécessité à un moment donné de l'oxygène à plus de 40%. Les cas moyens n'ont pas eu un tirage aussi marqué, ou d'égale durée. Des 163 cas, 98 enfants sont de sexe mâle, et il y a 65 filles. Il y eu 98 survies et 65 décès, en deçà de 96 heures. Ceux-ci sont surtout dus à la membrane hyaline. (Tableau I). N'entrent pas dans cette étude, les bébés décédés avant le prélèvement initial pour étude qui a été fait entre 4 et 8 heures de vie.

TABLEAU I

RÉSULTATS DES AUTOPSIES
(65 décès)

1) Membrane hyaline	67.5%
2) Atélectasie pulmonaire (immaturité)	12.5%
3) Hémorrhagie pulmonaire	3 %
4) non autopsiés	17 %

Les contrôles normaux sont formés de deux groupes: un premier où l'enfant de petit poids ne présentait à 3 heures de vie aucun tirage, plainte ou polypnée, et un second, où tout en notant un tirage léger disparaissant avant 4 heures et une polypnée persistante, il ne fut pas infusé de soluté ou donné d'oxygène. De ces contrôles on a exclu ceux qui sont décédés durant la période d'étude. Dans le second groupe, la radiographie a montré une apparance de "verre dépoli" dans 3 cas, et des anomalies comme une trame accentuée dans 4 cas. D'autres radiographies (4) ont été normales. L'évolution de ces bébés était pratiquement sans problème et dans un seul des paramètres étudiés nous avons noté une différence légèrement significative. Il s'agit de la kaliémie.

Chez les "D.R.", les poids à l'admission étaient 1551 $\pm$ 418 grammes pour ceux qui devaient décéder et 1880 $\pm$ 432 grammes pour les survivants. L'âge gestationnel est de 29.67 $\pm$ 4.21 semaines dans le premier groupe et de 36.6 $\pm$ 3.71 semaines pour les survivants. La différence pour ces deux groupes de données est hautement significative ($p < 0.001$).

Les déterminations biochimiques ont été faites sur du sang de "capillaire artérialisé". Le sang est obtenu par une piqûre relativement profonde du talon. La région est d'abord réchauffée en la trempant pour 2 minutes dans l'eau tiède stérile, et la peau est désinfectée à l'alcool. Les analyses ont été habituellement répétées à 6, 12, 24, 48, 72 et 96 heures. Les analyses prélevées à 2 heures avant ou après

[1] Travail rendu possible par une subvention fédérale-provinciale à la Santé.

[2] Département de Pédiatrie, Université de Montréal et Hôpital Ste-Justine, Laboratoire de Biochimie, Hôpital Ste-Justine.

l'heure fixée pour la 1ère journée, et 4 heures avant ou après pour les jours suivants ont été acceptées. Les analyses dont il est question dans le texte sont les suivantes: pH, pCO_2, "excès de bases" (Astrup) (3, 3A); Na, K (8); Glucides (9) (ferricyanure de K à l'auto-technicon); Protéines (10); Acide lactique (11).

Plusieurs traitements ont été utilisés durant la période d'étude. Tous les enfants ont été placés dans un incubateur "Isolette", avec une température ambiante de 90° F pour débuter et une augmentation jusqu'à 93° F a été faite, si la température rectale (pour les premières 24 heures) et axillaire (pour les heures suivantes) était inférieure à 97° F. Les plus petits et les bébés éventuellement décédés maintenaient régulièrement une température plus basse malgré les efforts de correction. L'oxygène était augmenté dans l'air ambiant jusqu'à une concentration suffisante pour corriger la cyanose; cette augmentation a été nécessaire dans tous les D.R. respiratoire, sauf deux. Le Tableau II résume les traitements utilisés.

TABLEAU II

TRAITEMENTS UTILISÉS

Chaleur, Oxygène	tous les cas	
Antibiotiques: la plupart des cas		
	Variable:	
(A)	Glucosé 10% (65 cc/kg/jour) Injections de bicarbonate de Na (1 mEq × mEq déficit de base × poids en kg × 0.4)	(Traitement au bicarbonate)
(B)	Glucosé 10% avec ou sans insuline	
(C)	Glucosé 3.5%, Na 40 mEq/L, Cl 26 mEq, lactate 13 mEq, insuline,	(Soluté 1-2-9)
(D)	Aucun soluté. Alimentation orale seulement.	(Aucun traitement)

Les enfants ont reçu de la pénicilline (50,000 u./kg/jour) et de la streptomycine (40 mg/kg/jour) selon le désir du médecin traitant dans environ 75% des cas.

Quatre-vingt-cinq (85) enfants ont reçu un traitement mentionné comme "bicarbonate". Ce traitement a été suggéré par Hutchison (2), et consiste en: 1) infusion de glucose 10% (65 cc/kg/jour); 2) injections de bicarbonate de sodium calculées comme suit: 1 mEq de sodium par mEq de déficit de bases par litre de liquide extracellulaire (0.4 du poids du corps environ).[4]

Un groupe important (46) n'a reçu aucun traitement, tel que soluté ou alcalinisants. Ce groupe est mentionné comme "aucun traitement". L'appellation "autre traitement" est appliquée à un groupe plus restreint qui a reçu du glucose, avec ou sans insuline, ou un soluté composé d'une partie de lactate de soude (M/6), 2 parties de NaCl isotonique et 9 parties de glucosé 5%, avec de l'insuline (1 unité par 3 g de glucose).

[4] mEq de féficit × kg × 0.4 = mEq de sodium (bicarbonate).

RÉSULTATS

Différentes méthodes de traitements ont été employées durant la période couverte par la présente étude.

Les résultats du soluté avec lactate de sodium (1, 2, 9) ont été décevants, n'ayant donné aucune survie chez chez six cas où il a été employé. Par contre les résultats du soluté glucosé avec injection de bicarbonate ont paru donner des résultats prometteurs et pendant la seconde moitié de la période d'étude, ce soluté a été le traitement pour la majorité des cas. Durant la première moitié de la période les seuls traitements employés étaient les traitements classifiés comme "autres traitements", ou bien l'enfant ne recevait pas de soluté ("aucun").

a) *Équilibre acido-basique*

Deux problèmes nous ont intéressé dans ces mesures. On a voulu savoir s'il existait des valeurs au début du traitement ou de la période d'étude par lesquelles on pourrait prédire l'issue de la maladie. Dans le Tableau III, on voit qu'il y a des morts et des survies dans tous les groupes de pH. Cependant le pH moyen des enfants qui n'ont pas été traités et qui ont survécu (groupe 3 du Tableau III) diffère de façon significative ($p < 0.05$) du pH moyen d'un groupe correspondant qui est décédé par la suite (groupe 4). Dans le groupe des enfants traités au bicarbonate, le pH moyen des survivants (groupe 1) diffère de façon hautement significative ($p < 0.001$) du pH de ceux qui décéderont (groupe 2). Ces pH diffèrent tous de façon significative ($p < 0.001$) du pH moyen des normaux, sauf celui du groupe des enfants non traités qui ont survécu.

Nous avons groupé à partir de ces données les cas selon qu'ils avaient vers 6 heures de vie un pH inférieur égal ou supérieur à 7.150. Le Tableau IV sépare ces différents groupes. Si le pH est inférieur à 7.150 la mort survient dans 77% des cas. Si le pH est égal ou supérieur à 7.150 la mortalité diminue à 32%. Notons qu'il y a des morts même si le pH initial est supérieur à 7.300 (Tableau III).

Dans ces groupes, si nous comparons les décès avec ou sans traitement au bicarbonate, il est clair qu'entre nos mains le traitement au bicarbonate ne semble aucunement améliorer le pronostic. Nous reviendrons sur ce point dans la discussion.

Le second problème qui nous a intéressé fut de comparer l'évolution du pH dans différents groupes avec l'âge. On voit une augmentation significative entre 6 et 24 heures pour le groupe traité

TABLEAU III

LE pH A SIX HEURES DE VIE

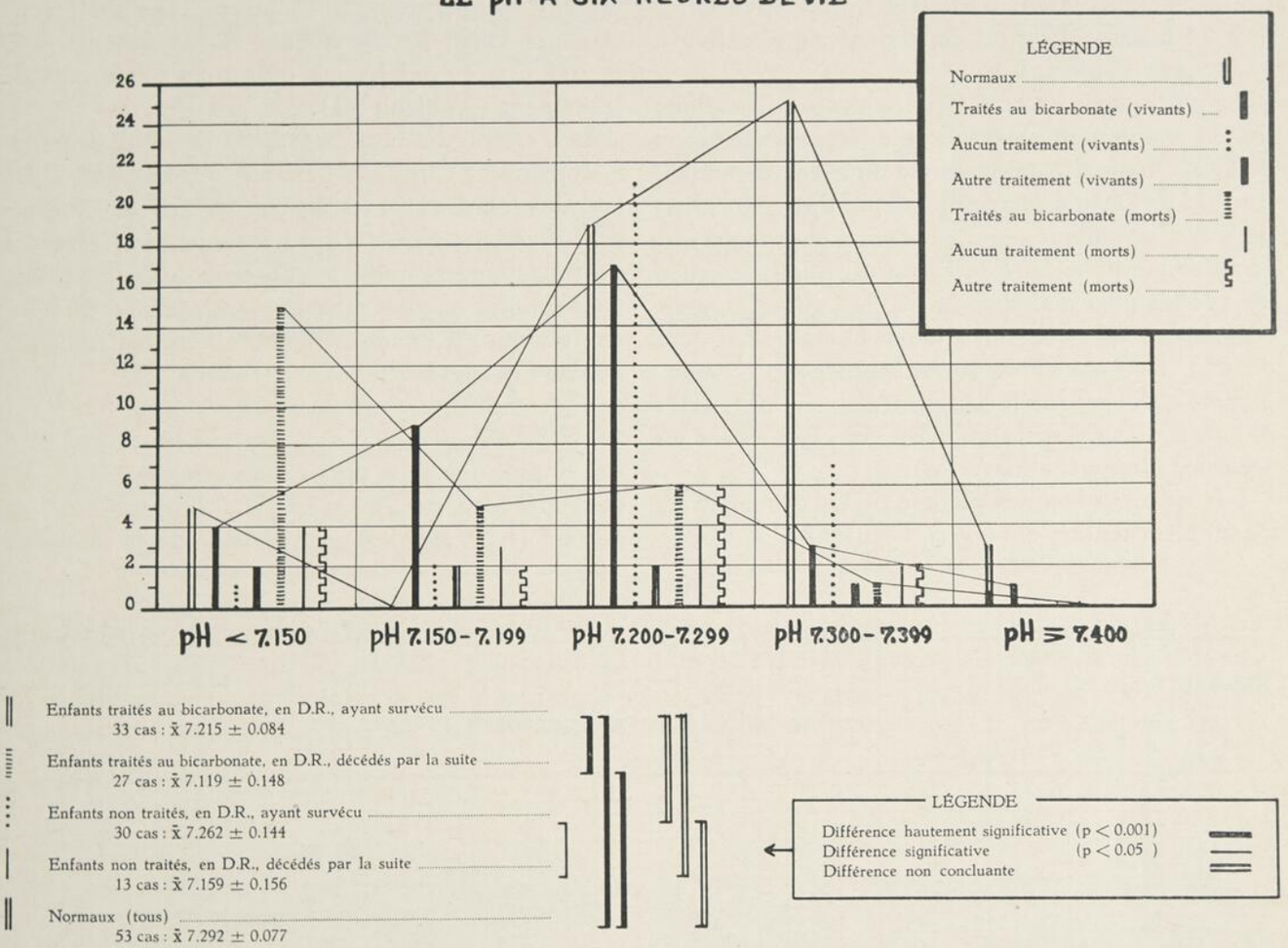


TABLEAU IV

pH à 6 hres < 7.150 total 30	Bicarbonate	Aucun Rᵩ	Autre Rᵩ		
Décédés: 23 (77%)	15	4	4	Bicarbonate	79% morts 21% survies
Survies: 7 (23%)	4	1	2	Aucun Rᵩ	80% morts 20% survies
pH à 6 hres ≥ 7.150 total 96					
Décédés: 31 (32%)	12	9	10	Bicarbonate	28.5% morts 71.5% survies
Survies: 65 (68%)	30	30	5	Aucun Rᵩ	23% morts 77% survies

(p = 0.70 pour ces comparaisons)

au bicarbonate ($p < 0.001$). Pour le groupe non traité, l'augmentation n'est pas significative entre 6 et 24 heures. Elle est cependant significative à 48 heures (Tableau V).

Le pCO_2 a été calculé à partir des modifications du pH sanguin en présence de différentes tensions de CO_2, selon le Nomogramme de Sigaard-Andersen (12). On n'a pas tenu compte des concentrations d'hémoglobine réduite présente chez le patient anoxémique pour faire le calcul du pCO_2, et chez les cas les plus malades, le pCO_2 indiqué devrait être augmenté d'une valeur aussi haute que 10 mm de Hg, à cause d'une présence élevée d'hémoglobine réduite dans le sang artériel. Le pO_2 artériel peut s'abaisser jusqu'à 24 mm Hg même en présence d'oxygène élevé (6).

Les valeurs obtenues pour le pCO_2 des cas traités au bicarbonate, qui ont survécu (57.6 ± 13.99) ou sont décédés (69.8 ± 23.91) montrent une différence significative ($p < 0.01$). Une différence similaire entre les survivants et les décédés à 6 heures existe pour les cas où on n'a pas donné de traitement (Tableau VI).

Les excès de base mesurent le compartiment métabolique. Chez nos patients, normaux ou D.R., les moyennes et pratiquement toutes les valeurs sont plus basses que 0 à 6 heures. Les différences sont soulignées dans le Tableau VI. L'acidose métabolique la plus marquée à 6 heures est rencontrée dans le groupe des enfants traités au bicarbonate qui sont morts.

b) *Glucides*

Les glucides sont plus élevés chez les D.R. qui vont décéder par la suite. La moyenne de ce groupe (61.7 mg) est plus élevée que la moyenne

TABLEAU V

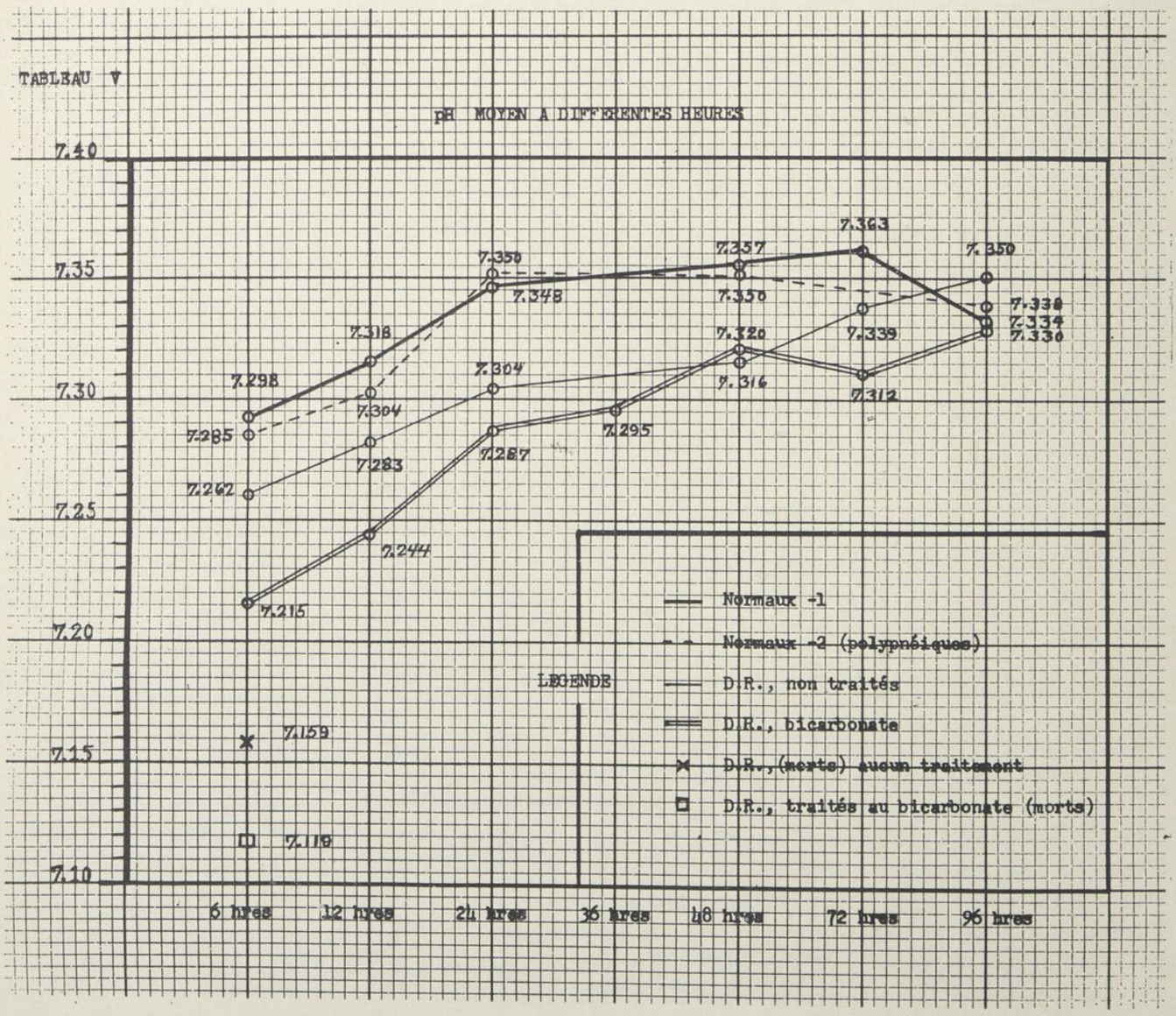
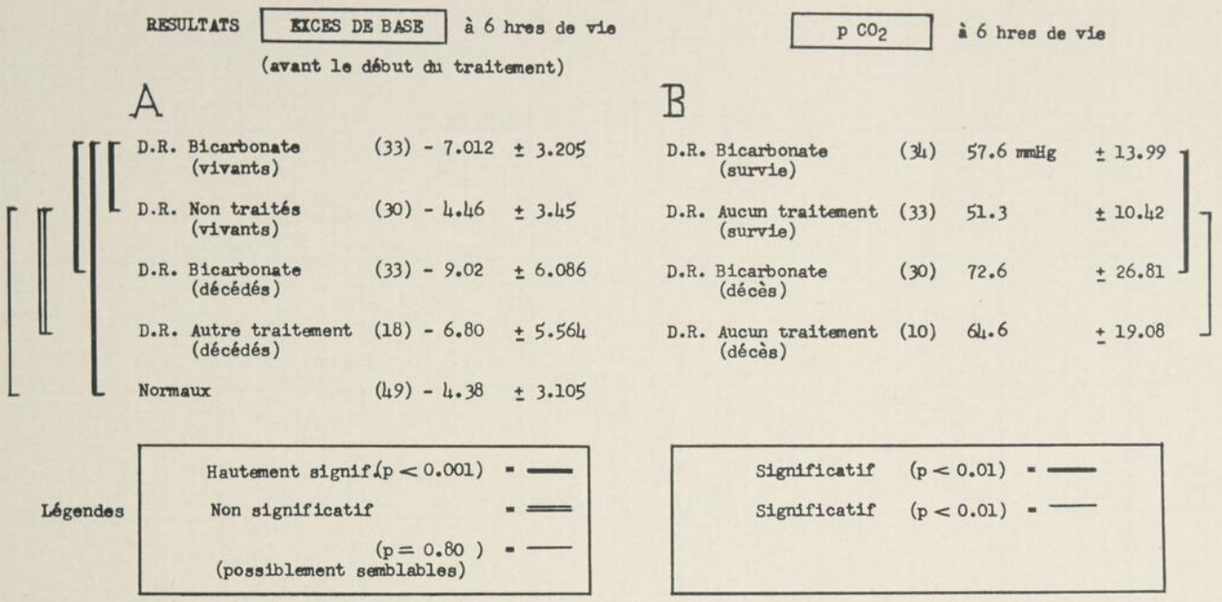


TABLEAU VI



des normaux (47.3 mg) de façon hautement significative. Il s'agit de prélèvements avant le début du traitement. Étant donnée l'utilisation incomplète du glucose, ceci n'infirme pas l'utilité du glucose dans la thérapie.

c) *Protéines totales*

Cooke (13) en Australie avait rapporté, en 1960, une amélioration des survies en traitant tôt les cas de D.R. avec de l'albumine intraveineuse. Ceci a par la suite été contredit (14). D'autre part le rôle important des protéines dans le système tampon de l'organisme nous a incité à étudier les taux des protéines sériques dans la détresse respiratoire.

Comme mentionné dans le Tableau VII, les protéines sériques des D.R. ne diffèrent pas de façon significative entre les survivants et les décédés. Par ailleurs si la corrélation entre le pH et le taux des protéines sériques est faite, on note une zone où le décès est la règle (Tableau VIII). Cette zone comprend des enfants où le pH est bas au début de la thérapie et d'autres enfants où le pH est relativement plus élevé, mais les protéines sont basses. Ces patients ont un poids moyen comparable à celui du groupe total des décédés.

TABLEAU VII

PROTÉINES TOTALES AU PREMIER PRÉLÈVEMENT

(6-24 heures de vie)

(1) Survies	(11)	4.498	gm%	± 0.576
(2) Morts	(19)	4.79	gm%	± 0.445
(3) Normaux	(16)	4.81	gm%	± 0.659

$p < 0.20$

d) *Acide lactique*

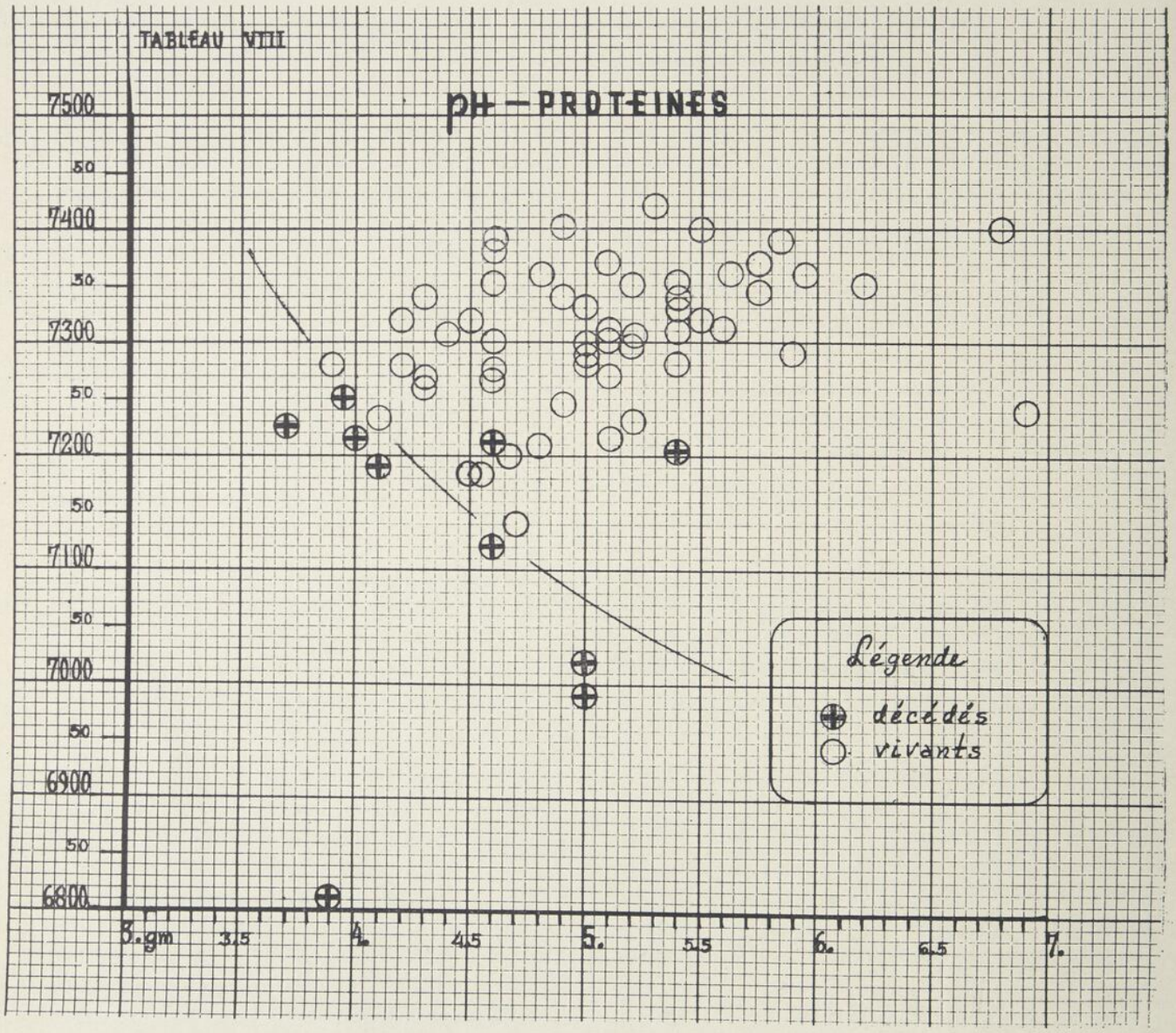
Chez plusieurs de nos cas l'acide lactique a été mesuré. Nous avons mentionné déjà l'emploi d'un soluté légèrement alcanisant contenant du lactate (soluté 1-2-9). Six enfants ainsi traités sont décédés, et nous avons voulu voir si ces morts pouvaient être attribuées à un apport supplémentaire très léger (0.8 mM/kg/24 heures) en lactate chez un enfant déjà fortement lactacidémique. Aucune mesure n'a été faite chez les cas traités au soluté 1-2-9.

L'acide lactique chez les enfants qui montraient une détresse respiratoire et qui ont survécu est de 31.5 mg% (D.S. 15.5). Chez les normaux, la moyenne est de 38.7 mg% (D.S. 11.5). Les détresses respiratoires qui sont décédés par la suite montrent une moyenne plus élevée (57.7 mg%) avec une D.S. de 39.07, différente des deux autres groupes ($p < 0.001$).

e) *Sodium*

Le sodium sérique dans les cas de détresse respiratoire montre une augmentation aussi bien chez les cas traités au bicarbonate de sodium, que chez ceux qui n'ont pas reçu de tel soluté: 136.34 ± 4.19 (bicarbonate à 6 h.) et 136.12 ± 5.31 (aucun soluté, 6 h.) contre 141.44 ± 4.12 (bicarbonate, 96 h. de vie) et 140.77 ± 4.35 (aucun soluté, 96 h.)

TABLEAU VIII



($p < 0.001$). Chez les décédés, les enfants meurent trop tôt pour que nous puissions voir cette ascension. Chez les enfants prématurés normaux, l'augmentation est significative entre la moyenne de 12 heures et celle de 72 heures ($p. < 0.001$). L'apport de Na sous forme de bicarbonate ne modifie pas le taux sérique, mais provoque une natriurie élevée en proportion avec l'apport. Ceci sera l'objet d'une autre publication.

f) *Le potassium*

Le potassium est élevé chez les prématurés "normaux", excluant les D.R. et aussi les polypnéiques ("normaux" 2). Le potassium à 6 heures est de 6.30 ± 1.25 mEq.

Chez les D.R. on note une augmentation entre 6 et 12 heures, et celle-ci est significative ($p < 0.001$) chez ceux qui n'ont pas reçu de bicarbonate et qui vont survivre. A 12 heures le potassium des D.R. qui survivent avec une traitement au bicarbonate est moins élevé que le potassium des D.R. non traités qui survivent ($p < 0.001$). Dans ce second groupe le potassium moyen est de 7.55 ± 1.19 mEq. Par la suite la chute significative vers un taux plus normal est notée à 72 heures de vie (5.00 ± 0.91) pour le bicarbonate et 5.83 ± 1.18 sans traitement.

DISCUSSION

Les résultats inscrits au Tableau IV prouvent-ils l'inutilité d'un traitement au bicarbonate dans le syndrome de détresse respiratoire ? Il n'est pas inutile de rappeler les modalités du traitement. La

TABLEAU IX

COMPARAISON { Traités au bicarbonate / "Non traités"

	Bicarbonate	*Non traités*	p <
Total *	85	46	
Sexe ♂	54 (63%)	25 (54.3%)	0.40
Sexe ♀	31 (37%)	21 (45.7%)	0.40
Poids moyen	1726.4 gm	1735.5 gm	0.90
Déviation standard	462.3	573.0	
Nombre de cas sévères	36 (42.3%)	20 (43.5%)	
Nombre de cas moyens	49 (57.7%)	26 (56.5%)	
pH moyen à 6 heures de vie	7.172	7.231	0.05
Déviation standard	0.152	0.135	
Excès de base à 6 hres	— 8.0 mEq	— 4.8 mEq	0.001
Déviation standard	4.85	2.5	

* Le nombre de cas comparés au point de vue clinique comprend des enfants pour lesquels les déterminations biochimiques de 6 heures n'ont pas été faites.

plupart des enfants sont admis de l'extérieur vers 5 heures de vie, et l'injection de bicarbonate n'est pas donnée avant 6 heures de vie. La méthode de traitement utilisée s'apparente de près à celle d'Hutchison (2). Le fructose est remplacé par le glucose et l'enfant reçoit moins fréquemment les injections de bicarbonate. De cette façon la première injection et souvent la seconde fournissent un apport important d'ions Na.

Pour les premiers dix-huit mois de l'étude un seul cas a reçu du bicarbonate, et les dix-huit mois suivants, 6 cas seulement n'ont pas été traités, les autres ont presque tous reçu du bicarbonate. A ce point de vue il est peu probable que nous ayons indûment favorisé un groupe.

De plus si les 2 groupes sont comparés selon les critères ordinairement employés en clinique pédiatrique (Tableau IX), les poids sont pratiquement identiques ($p = 0.9$) et la proportion des cas sévères et des cas moyens est similaire dans les 2 groupes. La proportion des 2 sexes est légèrement différent entre les 2 groupes favorisant du côté "filles" le groupe non traité.

Par ailleurs l'acidose métabolique de tous les cas qui vont vivre ou décéder après un traitement au bicarbonate est plus marquée au départ que l'acidose métabolique notée chez les enfants qui font une détresse respiratoire, et qui n'ont pas reçu de traitement, quelle que soit leur évolution. Le chiffre négatif des excès de bases des "bicarbonates" est plus bas de façon hautement significative ($p < 0.05$), favorisant le groupe non traité au départ. Il est à noter que si on s'était limité aux seuls critères de la clinique usuelle, on aurait pu affirmer que nos deux groupes étaient identiques et seules les données biochimiques ont montré une différence. Cependant il est quand même permis de douter de l'importance réelle d'une variation de 4 mEq entre les excès de bases.

Il est donc impossible de conclure à l'inefficacité du "bicarbonate" mais l'utilité de ce traitement tel qu'employé chez nous est certainement peu évidente et fort réduite. Il nous est impossible de prédire ce qui arriverait si ces cas avaient été traités au bicarbonate à dose filée commencé quelques heures plus tôt comme le suggère Usher (15).

D'un autre côté, Hutchison (2) répète plus souvent que nous les déterminations du pH et des paramètres associés et injecte à doses plus fré-

quemment répétées mais plus faibles le bicarbonate de Na.

Le glucose est employé dans le traitement un peu empiriquement parce que l'hypoglycémie est souvent rencontrée chez les D.R. dans la période qui précède la mort (1). Une étude plus récente par Lethin (16) chez des cas moins malades traités avec 5 gm% ou 20 gm% de glucose n'a pas montré de changements dans la mortalité. Comme mentionné dans les résultats le fait que les glucides soient plus élevés au départ chez les D.R. qui meurent n'est pas une preuve suffisante de l'inutilité du traitement; le Ph de ce groupe est plus bas que le pH du groupe qui vivra et ainsi l'utilisation du glucose est limitée et incomplète, ou plus de glucose est requis pour fournir autant d'énergie. L'augmentation de l'acide lactique chez ce même groupe suggère un arrêt métabolique partiel au niveau de l'acide pyruvique et de l'acide lactique.

Rappelons que Dawes (4) dans des expériences animales a montré que le glucose associé au bicarbonate, mais non l'un ou l'autre seul, augmentait le temps de survie par 3 fois, chez des agneaux immatures asphyxiés. En somme il est difficile de conclure à l'utilité du glucose dans le traitement de la D.R.

Pour ce qui est des protéines sériques, plusieurs auteurs ont étudié ce problème. Cooke en 1960 (13) a suggéré que les D.R. qui mouraient avaient de l'hypoprotéinémie, et que ce trouble pouvait être corrigé, avec une amélioration de l'évolution de la maladie. Les valeurs obtenues au début du traitement ne montrent pas de différences entre les deux groupes dans notre étude (Tableau VII). Cependant pour un certain nombre de cas le problème semble être présent et on voit dans le Tableau VIII, la démarcation entre un groupe de D.R. décédés où il y a hypoprotéinémie et acidémie, et le reste du groupe qui a survécu. Ces derniers patients se placent dans des meilleures conditions pour ces deux paramètres. Le poids des hypoprotéinémies du groupe décédé se situe dans la moyenne du groupe des décédés. Il est impossible de conclure puisque la différence n'est pas visible entre les moyennes des survivants et celles des décédés. Il serait utile de vérifier l'effet d'un traitement qui en plus de corriger l'acidose et l'hypoglycémie, modifierait aussi l'hypoprotéinémie. D'ailleurs on a noté que la pression plus haute dans la veine cave inférieure était en relation avec une amélioration de la survie.

Finalement le sodium donné dans les différents traitements employés augmente-t-il le taux du sodium sérique. Le sodium augmente à la fois chez les D.R. non traités et les D.R. traités au bicarbonte. Il augmente aussi chez les normaux, quoiqu'il y ait une différence à 96 heures entre les D.R. et les normaux. L'œdème est noté dans tous les cas de D.R. qu'ils soient traités ou non. A 96 heures, l'œdème est disparu, et l'augmentation du Na sérique peut être expliquée par la déshydratation, due à l'insuffisance d'apport. Le soluté est habituellement cessé vers 48 heures. Il est possible que l'augmentation soit en relation avec l'entrée du potassium dans les cellules par l'amélioration de l'acidémie.

Pour le potassium, il est usuel de parler d'hyperkaliémie. Les seuls groupes où il existe vraiment de l'hyperkaliémie à 12 heures sont les "non-traités" qui survivent et les "non-traités" qui décèdent. Le bicarbonate empêche l'ascension du potassium notée à 12 heures. Il n'est pas possible de faire une corrélation entre la mort et le taux moyen du potassium, quoique par 2 fois on a noté dans nos cas une bradycardie apparemment en rapport avec le potassium.

Résumé

Une étude de 163 ans de "détresse respiratoire" a montré dès l'âge de 6 heures une différence entre le pH initial des enfants qui vivent et celui de ceux qui décèdent. La valeur de 7.150 peut pratiquement être choisie comme point de démarcation.

Un traitement au "bicarbonate" par injections intermittentes n'a pas montré l'amélioration attendue. Il est possible qu'une infusion lente de bicarbonate ou qu'une attaque multidirectionnelle contre l'acidose, l'hypoglycémie et l'hypoprotéinémie apportent de meilleurs résultats.

Summary

163 cases of Respiratory Distress Syndrome have been studied. A statistical difference has been shown between initial blood pH of children who survived and those who eventually died. A pH value of 7.150 may be chosen as a dividing point.

A treatment by intermittent injections of sodium bicarbonate has failed to show the expected improvement. It is possible that a slow infusion of bicarbonate or a multi directional attack against acidosis, hypoglycemia and hyproteinemia would produce better results.

REMERCIEMENTS

Ce travail aurait été impossible sans la collaboration entière du personnel du laboratoire de biochimie et des infirmières de la pouponnière des prématurés.

Nous remercions le personnel du secrétariat du Service d'Enseignement pour l'aide dans la composition des tableaux et du manuscrit.

Le travail a été subventionné par l'aide fédérale-provinciale à la recherche pour la Santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. USHER, R.: The Respiratory Distress Syndrome of Prematurity. *Ped. Clinic N. A.*, **8**: 525, 1961.
2. HUTCHISON, J. H. et coll.: A Therapeutic Approach in 100 cases of the Respjiratory Distress Syndrome of the Newborn Infant. *Pediatrics*, **33**: 956, 1961.
3. ASTRUP, P. et coll.: The acid-base metabolism: a new approach. *Lancet*, **1**: 1035, 1960.

3a. ANDERSEN, O. S. et coll.: A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **12**: 172, 1960.

4. DAWES, G. S. et coll.: Prolongation of survival time in asphyxiated immature foetal lambs. *J. Physiol.* (Lond.), **168**: 43, 1963.
5. REARDON, H. S. et coll.: Treatment of Acute Respiratory Distress in Newborn Infants of Diabetic and Predioletic Mothers (Abstract). *J. Dis. Child.*, **94**: 558, 1957.
6. BOSTON, R. W.; GELLER, F. et SMITH, C. A.: Arterial Blood Gas Tensions and Acid-Base Balance in the Management of the Respiratory Distress Syndrome. *J. Ped.*, **68**: 74, 1966.
7. SILVERMAN, W. A.: Dunham's Premature Infants. p. 144. Hoeber, édit., 1961.
8. KINGSLEY, R. R. et SHAFFERT, R. S.: Direct microdetermination of sodium, potassium and calcium. *Analytical Chemistry*, **25**: 11, 1739, 1953.
9. HOFFMAN, W. S.: *J. Biol. Chem.*, **120**: 51, 1937.
10. GREENBERG, D. M. et MIROLUBOVA, T. N.: Modifications in the Colorimetric Determination of the Plasma Proteins by the Folin Phenol Reagent. *J. Lab. Clin. Med.*, **21**: 431, 1936.
11. BARKER, S. B. et SUMMERSON, W. H.: The colorimetric determination of Lactid acid in biological material. *J. Biol. Chem.*, **138**: 535, 1941.
12. SIGAARD ANDERSEN, O. et ENGEL, K.: A new acid-base nomogram. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **12**: 177, 1960.
13. COOKE, W. D. D.: Prognostic significance of Serum Protein Content in Premature Babies and its relation to Pulmonary Hyaline Membrane. *Med. J. Austr.*, **1**: 887, 1960.
14. FRAILLON, J. M. et KITCHEN, W. H.: The relationship between serum protein levels and hyaline membrane disease in premature babies. *Med. J. Austr.*, **2**: 941, 1962.
15. USHER, R.: Reduction of Mortality from Respiratory Distress Syndrome of Prematurity with Early Administration of Intravenous Glucose and Sodium Bicarbonate. *Pediatrics*, **32**: 966, 1963.
16. LETHIN, A. et EISNER, V.: Glucose Therapy in Neonatal Respiratory Distress. *Am. J. Dis. Child.*, **110**: 140, 1965.

EMBOLIE GAZEUSE: ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Claude CHARTRAND et Paul STANLEY [1]

INTRODUCTION

L'embolie gazeuse systémique est une complication bien connue en chirurgie à cœur ouvert. Ce travail a pour but d'étudier une des sources possibles de ces embolies, soit le passage de l'air du cœur droit au cœur gauche à travers le lit capillaire pulmonaire. Nous avons d'abord voulu prouver que cette filtration était possible; de plus, nous avons recherché si la circulation extra-corporelle, les variations du débit pulmonaire et la décompression ventriculaire gauche au cours de la perfusion influençaient le passage de l'air à travers le filtre vasculaire du poumon.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Quatorze chiens pesant entre 10 et 25 kilos furent anesthésiés par une injection intra-veineuse de Nembutal à la dose de 25 à 30 mgm/kg. La ventilation pulmonaire fut maintenue par intubation endotrachéale à l'aide d'un respirateur à pression positive avec valve de Burns. Chaque animal reçut de l'héparine à la dose de 2 mgm/kg.

Les pressions intra-artérielle et intra-cardiaque furent enregistrées à l'aide d'un traducteur[2] et d'un électro-manomètre [3]. Un visoscope a servi à la lecture continue de l'électrocardiogramme.

De ces quatorze chiens, sept ont servi de contrôle et n'ont pas été perfusés alors que les sept autres ont été soumis à la circulation extra-corporelle.

Groupe I: Sept chiens non perfusés

Le chien placé en décubitus latéral droit, nous avons procédé à une thoracotomie gauche. Une canule Nélaton (No. 6, french) fut introduite dans l'artère pulmonaire principale et poussée en périphérie jusque dans une artère lobaire gauche. Le lobe correspondant était ensuite élevé de façon à ce que l'air injecté dans l'artère lobaire ne reflue pas dans la pulmonaire principale.

Une trappe à air a été conçue comme suit. Un tube de plastique transparent de 15 cm de longueur et de 1 cm de diamètre interne était rempli de soluté et clampé à son extrémité distale. Le bout proximal, muni d'un embout métallique à pertuis latéraux et terminal, était introduit dans l'oreillette gauche par l'appendice auriculaire à travers deux surjets en bourse bien noués pour assurer l'étanchéité du système. En excerçant une légère traction vers le haut sur la trappe à air, l'oreillette gauche prend la forme d'un entonnoir renversé situant ainsi l'embout veineux à la partie toute supérieure de la cavité auriculaire. Les pressions ventriculaires droites et aortiques étaient enregistrées tout au long de l'expérience. Nous injectons ensuite par le cathéter veineux 1.5 cc d'air par /kg dans l'artère lobaire gauche, lentement et sous basse pression. Une période d'observation de 2 hres et 15' minutes suivait l'injection.

Groupe II: Sept chiens perfusés

L'animal sur le dos, nous avons procédé à une thoracotomie transverse bilatérale. Un cathéter veineux était introduit dans l'artère pulmonaire et une trappe à air dans l'oreillette gauche comme chez les animaux du premier groupe.

Ces chiens étaient soumis à la circulation extra-corporelle à l'aide d'un cœur-poumon artificiel de Lillehei de Wall. La technique de canulation était la suivante; le cathéter veineux cave supérieur était introduit par la grande veine azygos et l'inférieur par l'appendice auriculaire droit; une canule artérielle métallique introduite dans la fémorale gauche assurait la perfusion artérielle.

Un aspirateur à cardiotomie était placé dans l'oreillette droite et un autre introduit dans le ventricule gauche par la pointe; 2 surjets en bourse noués sur les cardiotomies assuraient l'étanchéité du système. Les lignes de cardiotomie étaient élevées au-dessus des cavités cardiaques pour empêcher tout reflux d'air vers le cœur lors de leur clampage.

La perfusion amorcée, l'animal était tourné en décubitus latéral droit. Le lobe pulmonaire gauche était soulevé et la trappe à air élevée pour les raisons déjà mentionnées plus haut. Les pressions artérielle et ventriculaires étaient enregistrées tout au long de l'expérience.

Dans l'ordre chronologique, l'expérience était menée comme suit:

Groupe II: Procédure

A — Première perfusion; sans aspiration du ventricule gauche.

O min. — Perfusion en marche. Aspirateur droit en fonction (pour décomprimer le cœur droit).

3 min. — Aspirateur droit clampé.

5 min. — Injection dans l'artère lobaire gauche (1.5 cc/kg).

30 min. — Perfusion partielle: 1) Canule cave supérieure retirée dans l'azygos; 2) Canule cave inférieure retirée dans l'oreillette droite.

40 min. — Arrêt de la perfusion suivie d'une période d'observation de 30 min.

B — 2ième perfusion. Aspiration ventriculaire gauche.

70 min. — Perfusion en marche.

75 min. — Aspirateur gauche en fonction. Aspirateur droit clampé.

75 min. — Injection d'air dans l'artère lobaire gauche (1.5 cc/kg).

100 min. — Perfusion partielle: 1) Canule cave supérieure retirée dans l'azygos; 2) Canule cave inférieure retirée dans l'oreillette droite.

110 min. — Aspirateur gauche clampé.

115 min. — Arrêt de la perfusion suivie d'une période d'observation de 30 min.

---

[1] Chirurgie cardio-vasculaire. Hôpital Sainte-Justine.

[2] Strain Gauge Amplifier Pressure Transducer Sandborn model 267A.

[3] Sanborn 8 channels, model 550.

Expérience complémentaire

A la fin de chaque expérience, nous avons injecté trois cc d'air dans une veine pulmonaire pour vérifier l'efficacité de la trappe à air. Pour terminer, une quantité d'air variant de 40 à 100 cc était rapidement injectée dans l'artère pulmonaire principale.

RÉSULTATS

Groupe I contrôle

L'injection sélective de 1.5 cc d'air par kg dans une artère lobaire n'a pas été fatale chez nos chiens. Le tracé électrocardiographique ne s'est jamais modifié et la pression artérielle systémique est demeurée stable. Nous n'avons noté qu'une élévation moyenne de 3 mm de mercure de la pression systolique ventriculaire droite après l'injection.

Un volume d'air variant de 1/10 à 1/4 de cc a été recueilli dans la trappe à air chez 5 des 7 chiens. Le temps d'apparition des bulles d'air dans la trappe a varié entre 75 et 120 minutes avec une moyenne de 98 min. (Tableau I).

TABLEAU 1

QUANTITÉ D'AIR RÉCUPÉRÉ DANS LA TRAPPE À AIR, ET MOMENT D'APPARITION APRÈS L'INJECTION DANS L'ARTÈRE PULMONAIRE

Groupe I: Chiens non perfusés

Chien No	Air recueilli dans la trappe (cm^3)	Moment d'apparition après l'injection
1	0	—
2	1/10	90′
3	0	—
4	1/8	120′
5	1/10	75′
6	1/4	120′
7	1/8	90′

Groupe II

L'injection sélective d'air dans une artère lobaire a été aussi bien tolérée que par les chiens du premier groupe. Nous n'avons noté qu'une légère élévation de la pression systolique ventriculaire droite lors de l'injection. Chez le premier chien, l'injection d'air a été faite pendant que l'aspirateur à cardiotomie droite fonctionnait; ceci occasionna un reflux d'air dans l'artère pulmonaire principale et une élévation importante de la pression pulmonaire. Pour obvier à cet incident, nous avons par la suite clampé l'aspirateur droit avant de procédé à l'injection sélective d'air dans l'artère lobaire.

Nous pouvons observer dans le Tableau II que l'air a traversé le filtre capillaire pulmonaire chez tous les chiens de ce groupe. Un volume d'air variant entre 1/4 de cc et 10 cc a été recueilli dans la trappe à air. Cet air a traversé le filtre pulmonaire en moins de 30 secondes chez trois chiens et en moins de 5 minutes chez les 4 autres.

L'augmentation du débit pulmonaire n'a pas influencé le passage d'air à travers le poumon sauf chez le chien No 6 (Tableau II).

La décompression ventriculaire gauche à favorisé l'apparition de l'air dans l'oreillette gauche chez 4 chiens (Tableau II). L'air n'avait pas traversé le filtre capillaire pulmonaire chez ces animaux lors de la première perfusion. L'aspiration du ventricule gauche au cours du deuxième temps de l'expérience a été suivi par l'apparition d'une quantité importante d'air dans l'oreillette gauche (2 à 10 cc). Le temps d'apparition fut très rapide chez tous ces animaux. Comme dans le premier temps de l'expérience, l'augmentation du débit sanguin pulmonaire n'a pas influencé le passage de l'air à travers le filtre pulmonaire.

Observations complémentaires

A la fin de chaque expérience, nous avons procédé à une vérification technique en injectant 3 cc d'air dans une veine pulmonaire; dans chaque cas, nous avons pu observer une collection quasi totale de cet air dans la trappe à air. Une autopsie a été pratiquée chez tous les animaux pour éliminer la possibilité de lésions congénitales ou traumatiques pouvant expliquer un passage d'air de droite à gauche; l'artère lobaire dans laquelle nous avions pratiqué l'injection a été disséquée et nous n'y avons retrouvé aucune lésion macroscopique.

L'air injecté dans l'artère lobaire est resté visible pendant 45 à 90 min. Chez presque tous les animaux, nous avons remarqué un emphysème interstitiel peri-hilaire et inter-lobaire important qui est apparu entre 2 et 10 min. après l'injection.

L'injection massive d'air dans l'artère pulmonaire, à la fin de chaque expérience, nous a permis d'observer les faits suivants: La pression ventriculaire droite s'est élevée proportionnellement au volume d'air injecté et à la vitesse d'injection. D'une moyenne de 22/12 mm de mercure, la pression ventriculaire droite s'est élevée entre 40/20 et 100/40. Dans la plupart des cas, le ventricule droit s'est dilaté, l'air a reflué dans le ventricule,

l'oreillette, le sinus coronaire et enfin jusque dans les veines coronaires. Une fibrillation ventriculaire a suivi immédiatement l'embolie gazeuse rétrograde. Chez deux chiens, nous avons pu voir apparaître de l'air dans la trappe à air quelques minutes après le début de la fibrillation ventriculaire.

DISCUSSION

Certains auteurs (1-4) avaient déjà observé expérimentalement que l'air pouvait traverser la barrière capillaire pulmonaire à thorax ouvert: notre expérience confirme ces observations (Tableau I). Étant donné l'étanchéité du système, l'absence de gradient de température entre le liquide de la trappe à air et le sang de l'oreillette gauche, nous sommes en droit de conclure que l'air recueilli dans le cœur gauche, malgré son petit volume, provenait de l'injection faite dans l'artère lobaire gauche.

D'autres observateurs (5) ont vu de l'air dans les veines pulmonaires pendant la circulation extracorporelle chez l'homme et ont cru que ces bulles avaient traversé la barrière capillaire pulmonaire. L'expérience actuelle confirme la véracité de leur hypothèse (Tableau II).

TABLEAU II

QUANTITÉ D'AIR RÉCUPÉRÉ DANS LA TRAPPE À AIR, ET MOMENT D'APPARITION APRÈS L'INJECTION DANS L'ARTÈRE PULMONAIRE

Groupe II: Chiens perfusés

Chiens		No 1	No 2	No 3	No 4	No 5	No 6	No 7
Perfusion I	totale				1 cm^3 4′	½ cm^3 5′		
	partielle						¼ cm^3 2′	
	période obs. 30′							
Perfusion II	totale asp. g. fct.	3 cm^3 30″	2 cm^3 15″	2.5 cm^3 5′				10 cm^3 15″
	partielle asp. g. fct.							
	partielle asp. g. clampée							
	période obs. 30′							

Cette traversée de l'air à travers le lit vasculaire pulmonaire est facilitée par la circulation extracorporelle. En comparant les deux groupes (Tableau III) nous voyons que l'air passe plus souvent, en plus grande quantité, et que sa vitesse d'apparition est plus rapide chez les animaux perfusés.

Nos résultats démontrent également que la décompression ventriculaire gauche favorise la filtration de l'air à travers le lit capillaire pulmonaire. On remarque que des volumes d'air plus importants ont été collectés et aussi que le temps d'apparition a été quasi instantané chez trois des 4 chiens quand l'aspirateur du ventricule gauche était en marche. L'augmentation du débit artériel pulmo-

TABLEAU III

COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS CHEZ LES CHIENS DES DEUX GROUPES

	Groupe I non perfusé	Groupe II perfusé
No. de chiens chez lesquels de l'air a été recueilli dans le cœur gauche	5/7	7/7
Volume d'air recueilli en cm^3	1/10 - 1/4	1/4 - 10
Moyenne	1/8	2.9
Moment d'apparition après l'injection	75′ - 120′	15″ - 5′
Moyenne	98′	2′ 23″

naire avec ou sans aspirateur à cardiotomie gauche ne semble pas avoir influencé cette filtration.

En clinique, l'embolie gazeuse systémique est une des complications de la chirurgie à cœur ouvert. Elle survient surtout à la suite d'interventions qui touchent le cœur gauche. Nous sommes alors portés à conclure que l'air pénètre par la ligne artérielle ou directement par la cardiotomie gauche. Or, chez ces malades, de l'air s'introduit souvent dans le lit artériel pulmonaire par le cœur droit. Cet air peut migrer à travers le lit capillaire pulmonaire. De plus cette migration est favorisée par la circulation extra-corporelle et facilitée par la décompression du cœur gauche. Il est donc fort possible que dans ces cas, l'embolie gazeuse systémique soit due à l'introduction d'air dans le cœur droit. Le fait d'avoir rencontré cette complication chez un malade porteur d'une sténose pulmonaire dont la correction n'avait pas nécessité l'ouverture du cœur gauche, corrobore cette hypothèse.

Des travaux (4-5) ont montré que l'injection d'air dans l'artère pulmonaire principale était suivie d'une élévation de pression dans le cœur droit. Les mêmes observations ont été faites pendant l'expérience actuelle. Cependant la même injection faite électivement dans une artère lobaire n'a pas entraîné cette élévation de pression chez nos animaux.

Chez les malades dont la réserve myocardique ventriculaire droite est mauvaise, l'hypertension pulmonaire secondaire à l'introduction d'air dans l'artère pulmonaire principale peut être mal tolérée (5). Notre expérience chez l'animal nous porte à craindre une complication plus grave encore: L'embolie gazeuse rétrograde dans les veines coronaires suivies de fibrillation ventriculaire.

La physiopathologie de l'embolie gazeuse a été bien résumée par Dennis (6). En plus du blocage mécanique dû à la tension superficielle de l'air et de la réaction vaso-motrice locale (5-7), des phénomènes additionnels ont été observés et on a conclu à une atteinte directe de la paroi artériolaire (7-9). Ceci pourrait expliquer l'emphysème interstitiel noté dans toutes nos expériences: En effet l'air injecté n'a pu gagner les septa et les espaces péri-hilaires qu'après avoir traversé les parois artériolaires ou capillaires. Il est possible que cette migration d'air à travers la paroi vasculaire s'accompagne de transudation sanguine. Ce mécanisme pourrait expliquer le syndrome d'atélectasie hémorragique post-perfusion.

CONCLUSION

L'air peut traverser le filtre capillaire pulmonaire et causer des embolies systémiques. Il entraîne aussi des répercussions novices sur le lit vasculaire pulmonaire: hypertension pulmonaire, lésion artériolaire, défaillance ventriculaire droite, embolie gazeuse coronarienne rétrograde suivie de fibrillation ventriculaire.

Il est donc essentiel de prévenir l'introduction d'air dans le circuit pulmonaire durant la perfusion et d'exprimer tout l'air résiduel du cœur droit avant de rétablir la circulation normale au cours de la chirurgie à cœur ouvert.

Résumé

Le passage de l'air à travers le lit capillaire pulmonaire a été étudiée expérimentalement chez 14 chiens. Nous avons confirmé que l'air pouvait traverser le filtre capillaire pulmonaire à thorax ouvert. La circulation extra-corporelle semble favoriser cette filtration alors que l'augmentation du débit artériel pulmonaire ne semble pas jouer de rôle important dans ce phénomène.

La décompression ventriculaire gauche favorise la progression de l'air à travers le lit capillaire pulmonaire. Cette expérience permet quelques applications pratiques en chirurgie à cœur ouvert chez l'homme.

Summary

Passage of air through the pulmonary capillary bed has been studied experimentally in fourteen dogs. We have confirmed the fact that air crosses the pulmonary filter under open-chest conditions. Extracorporeal circulation increases this filtration, while variations of the pulmonary arterial flow do not modify this phenomenon.

Decompression of the left ventricule enhances migration of air through the pulmonary vessels. This experiment allows for practical applications in open heart surgery in man.

BIBLIOGRAPHIE

1. VILLARET, M.; CACHERA, R. et FAUVERT, R.: L'embolie gazeuse cérébrale: ses effets circulatoires locaux. *Compte rendu Soc. Biol.*, **125**: 108, 1937.
2. RANGELL, L.: Cerebral air embolism. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **96**: 542, 1942.
3. DURANT, T. M.; OPPENHEINER, M. S. et WEBSTER, M. R.: Arterial air embolism. *Am. Ht. J.*, **38**: 481, 1949.
4. MANDELBAUM, I. et KING, H.: Pulmonary air embolism. *Surg. Forum*, **14**: 236, 1963.
5. ANDERSON, R. M.; FRITZ, J. M. et O'HARE, S. E.: Pulmonary air embolism during cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **49**: 440, 1965.
6. FRIES, C. C.; LEVOWITZ, B.; ADLER, S.; COOK, A. W.; KARLSON, K. E. et DENNIS, C.: Experimental cerebral gas embolism. *Ann. Surg.*, **145**: 461, 1957.
7. CHASE, W. H.: Anatomical and experimental observations on air embolism. *Surg. Gynec. Obstet.*, **59**: 569, 1934.
8. FAZIO, C. et SACCHI, U.: Experimentally produced red softening of the brain. *J. Neuropath. Exper. Neurol.*, **13**: 476, 1954.
9. DUFT, F.; GREENFIELD, A. D. M. et WHELAN, R. F.: Observations of the mechanism of the vasodilatation following arterial gas embolism. *Clin. Sci., London*, **13**: 364, 1954.

ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DE LA NEURO-HYPOPHYSE HUMAINE [1]

Jules HARDY, F.R.C.S.(C), F.A.C.S.[2]

Le système hypothalamo-hypophysaire a fait l'objet d'un intérêt considérable en recherches fondamentales depuis une dizaine d'années, en particulier grâce au développement des méthodes d'études histochimiques et immuno-histologiques. La démonstration d'une étroite inter-relation fonctionnelle entre le système Nerveux Central et le système Endocrinien a conduit à la création d'une nouvelle discipline: la Neuro-Endocrinologie, laquelle a été reconnue au même titre que la Neuro-Anatomie et la Neuro-Physiologie par "l'International Brain Research Organization", un organisme scientifique centralisé sous l'égide de l'UNESCO (18). L'étude de cette intégration neuro-endocrinienne a connu un élan remarquable en recherches à toutes les échelles biologiques s'étendant des invertébrés aux vertébrés. L'ensemble de ces travaux a déjà fait l'objet de plusieurs symposia internationaux en quelques années seulement, témoignant ainsi de l'expansion soudaine de la recherche dans ce champ particulier de la Neuro-Endocrinologie (4, 16, 27, 31, 34, 39, 40).

Toutefois, on se rend compte que la majeure partie de ces travaux, sinon la totalité, concerne surtout des études morphologiques, cytologiques, histochimiques auxquelles s'ajoutent les données récentes recueillies par le microscope électronique (5, 6, 23, 24). En ce qui concerne la composante nerveuse de ce système "bipolaire", il n'y a que de très rares travaux s'intéressant aux phénomènes électrophysiologiques; encore que ceux-ci ont été, jusqu'à présent, limités exclusivement à l'expérimentation animale chez les poissons et les chats (1, 3, 19, 20, 21, 22, 26, 30, 37, 38). Il est frappant de remarquer l'absence complète d'études neurophysiologiques chez l'humain. C'est ainsi qu'il n'y avait, à ma connaissance, aucune information publiée concernant l'existence d'activité électrique dans l'hypophyse humaine.

Cependant cela est bien compréhensible en raison des difficultés techniques pour arriver à utiliser des appareils électroniques et implanter des électrodes dans cette région hautement vitale du système nerveux. D'autant plus que ces investigations cliniques, effectuées chez des humains, doivent être subordonnées aux impératifs thérapeutiques et ne doivent en rien gêner un geste chirurgical à destinée palliative ou curative. Mais à partir du moment où l'on découvre une application pratique qui améliorera la technique chirurgicale, l'intérêt de cette recherche est d'autant plus justifié.

Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avec métastases généralisées et destinées à une chirurgie palliative de suppression hormonale par hypophysectomie, nous utilisons depuis trois ans, à l'Hôpital Notre-Dame, une technique d'abord trans-sphénoïdal de la selle turcique pour pratiquer l'Hypophysectomie : soit par éradication totale de la glande ou par sa destruction in situ après implantation intra-sellaire de substances radioactives telle que l'Ytrium-90. A l'occasion de ces interventions, nous avons effectué des explorations électrophysiologiques au moyen de micro-électrodes implantées dans l'hypophyse avant son ablation ou sa destruction par les substances radioactives. Ceci nous a conduit à découvrir *la présence d'activités électriques dans l'hypophyse humaine originant du lobe postérieur*. Cette nouvelle information en physiologie humaine a trouvé immédiatement un intérêt pratique en chirurgie hypophysaire car elle permettait de définir la limite entre le lobe antérieur et le lobe postérieur de l'hypophyse et de centrer avec plus de précision l'implantation des substances radioactives (Ytrium-90) de façon à produire une destruction progressive et sélective du lobe antérieur. On a pu du moins le vérifier par un contrôle anatomo-pathologique chez une patiente qui est décédée ultérieurement. La technique opératoire de l'Hypophysectomie trans-sphénoïdale utilisant le contrôle radioscopique télévisé et la méthode d'enregistrement électrophysiologique au moyen de micro-électrodes ont déjà été décrites (10, 11).

Plus fréquemment (11 cas), nous n'avons employé que le repérage *au son* du contact électrique avec le lobe postérieur: il se traduit par un bruit de crépitement fin dans le haut-parleur. Dans certains cas bien choisis (7 cas), pouvant supporter un supplément d'anesthésie, nous avons enregistré sur bande magnétique ces activités électriques observées à l'oscillographe cathodique. En les rejouant ensuite devant l'écran qui est photographié par une caméra à haute vitesse de déroulement, on obtient ainsi des tracés qui peuvent être étudiés avec plus d'attention.

[1] Travail subventionné par l'Institut National du Cancer du Canada.

[2] Section de Recherches cliniques, Service de Neurochirurgie, Hôpital Notre-Dame. Assistant professeur, Section de Neurophysiologie, Département de Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

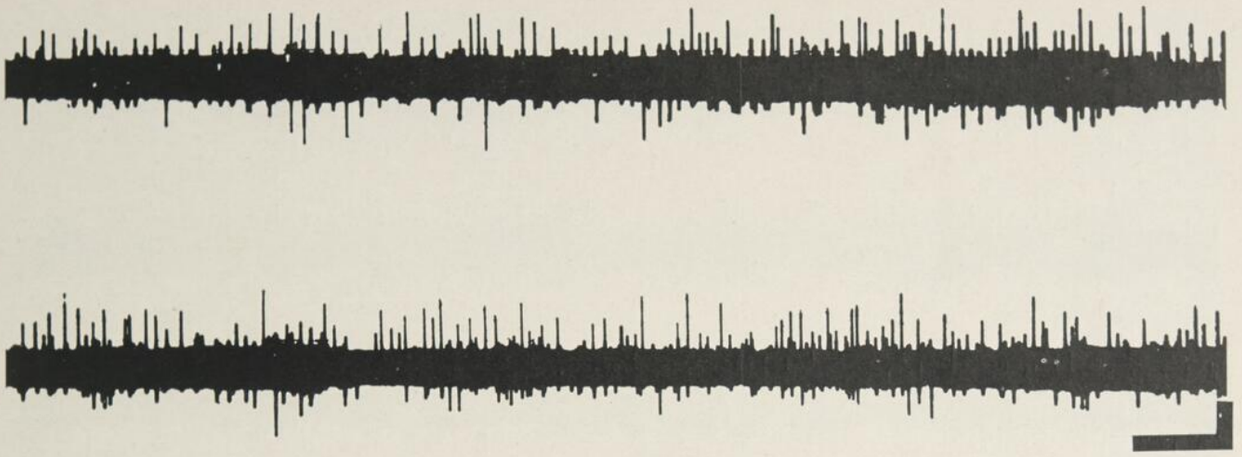


Fig. 1 — Activité électrique spontanée enregistrée dans la neurohypophyse humaine. Décharges toniques de fibres. (Calibration: 0.1 sec., 50 microvolts).

Le perfectionnement de la méthode d'enregistrement, la maîtrise de la technique opératoire et la qualité de la reproduction cinématographique d'une part; l'acquisition d'informations supplémentaires en laboratoire chez l'animal (14) et de renseignements provenant des travaux expérimentaux effectués par d'autres chercheurs, nous ont incité à présenter quelques résultats supplémentaires. Ils ne peuvent être encore que fragmentaires, car il n'y a rien de connu jusqu'à présent en physiologie humaine au sujet de ce phénomène électrique enregistré dans l'Hypophyse. Seuls les quelques travaux réalisés chez l'animal peuvent servir de références pour confronter nos résultats et orienter nos recherches dans ce domaine encore inexploré de la neuro-Endocrinologie humaine.

RÉSULTATS

1 — La traversée du lobe antérieur de l'Hypophyse par la micro-électrode introduite par voie inférieure trans-sphénoïdale ne s'accompagne d'aucune activité électrique décelable.

2 — Arrivée au contact du lobe postérieur, l'électrode enregistre une activité électrique qui est détectée simultanément par l'audition d'un bruit de crépitement dans le haut-parleur. Il s'agit de décharges électriques de très brève durée, inférieure à 0.4 msec et d'une amplitude variant de 70 à 100 microvolts (Fig. 1). La progression de l'électrode de quelques microns s'accompagne d'une brusque accentuation du crépitement de l'activité électrique. Cette bouffée s'estompe ensuite pour faire place à un tracé plus ou moins régulier (Fig. 2). L'inégalité des décharges unitaires témoigne qu'elles originent de plusieurs fibres nerveuses; il s'agit là "d'une réaction de poussée" causée par l'irritation de la pointe de l'électrode et non pas d'une activité physiologique proprement dite.

3 — Au cours de ces enregistrements, plusieurs modalités d'activités électriques ont été recueillies

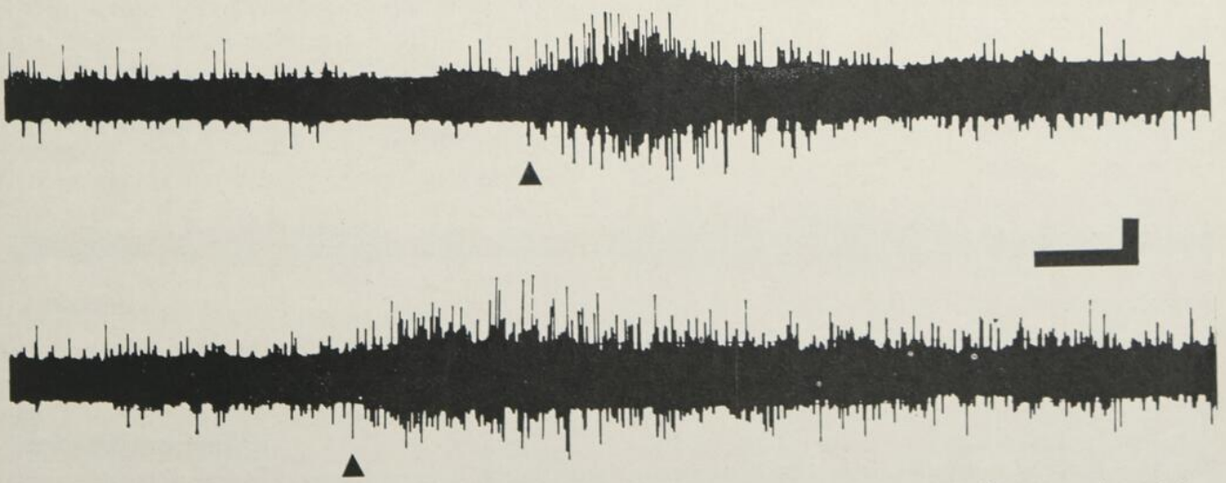


Fig. 2 — "Réaction de poussée": accentuation temporaire des décharges provoquées par la progression minime de l'électrode (flèche). 2 exemples. (Même calibration).

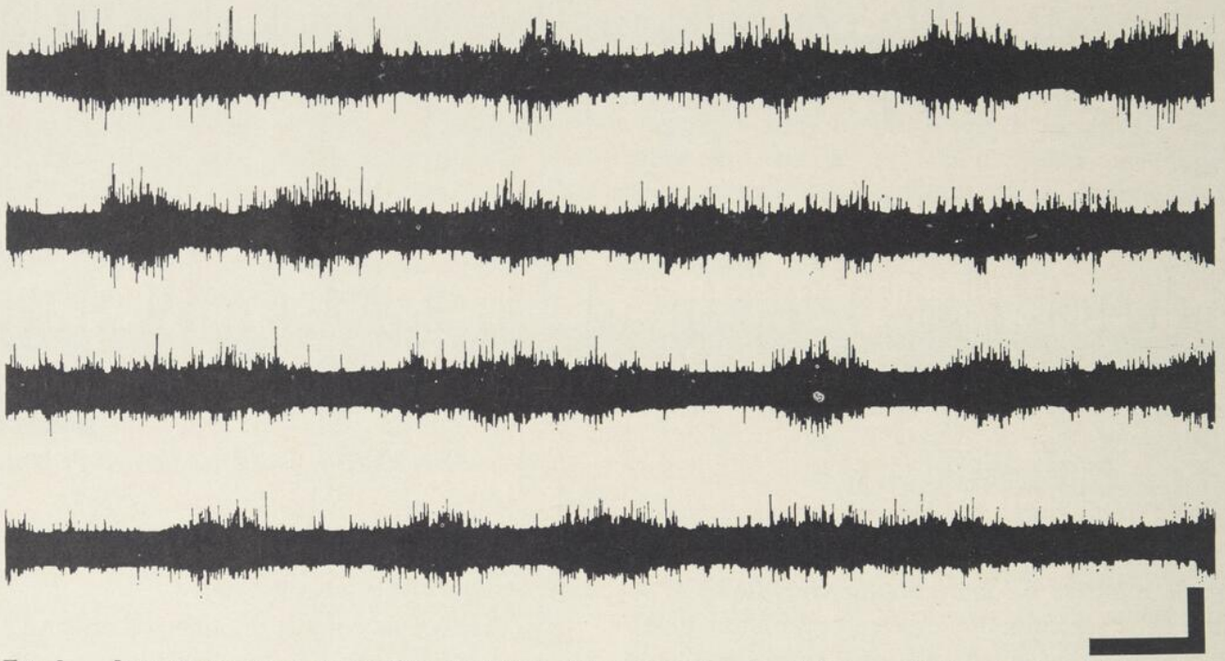


Fig. 3 — Activité spontanée de bouffées répétitives et intermittentes de décharges électriques enregistrées dans des conditions d'anesthésie légère au Démérol IV. (Calibration: 2 sec., 100 microvolts).

(12, 13). C'est ainsi que l'action de certains agents anesthésiques, tel que l'Innovan, a semblé abolir l'activité électrique de la neuro-hypophyse. Par contre, d'autres drogues injectées par voie intra-veineuse ont semblé produire une augmentation de la fréquence des décharges. Mais des résultats plus consistants doivent être obtenus avant d'être rapportés.

4 — Voici un enregistrement qui présente un intérêt tout particulier (Fig. 3):

Chez une patiente ayant une anesthésie très légère par perfusion intra-veineuse de Démérol et dont la respiration était assistée et contrôlée par l'anesthésiste, pendant plusieurs minutes d'enregistrement le tracé démontrait la présence de bouffées répétitives de décharges électriques survenant de façon irrégulière à des intervalles de 2 à 3 secondes. Ces bouffées avaient une durée variable de 1 à 5 secondes. La suspension du rythme respiratoire par l'anesthésiste éliminait un artéfact de respiration. L'asynchronie évidente avec le pouls — qui était aux environs de 84 — n'obligeait pas à dériver l'artéfact du pouls sur la bande magnétique enregistreuse. D'autant plus que la durée relativement prolongée de certaines bouffées allant jusqu'à 4 à 5 secondes, *d'intensité progressivement croissante puis décroissante,* n'évoquait nullement un artéfact vasculaire qui aurait fait osciller la ligne de base. Encore moins les intervalles irréguliers (Fig. 4). La signification de ce phénomène (34 à la minute) indépendant du pouls (84 à la minute) et de la respiration (retenues = 0 à la minute) est

Fig. 4 — Etude plus détaillée de la 1ère ligne du tracé de la figure 3, a des vitesses variables d'enregistrements pour faire ressortir l'organisation des décharges toniques en bouffées de fréquence et d'amplitude croissante puis décroissante, a intervalles irréguliers. (Calibration: 1 sec., 100 microvolts).

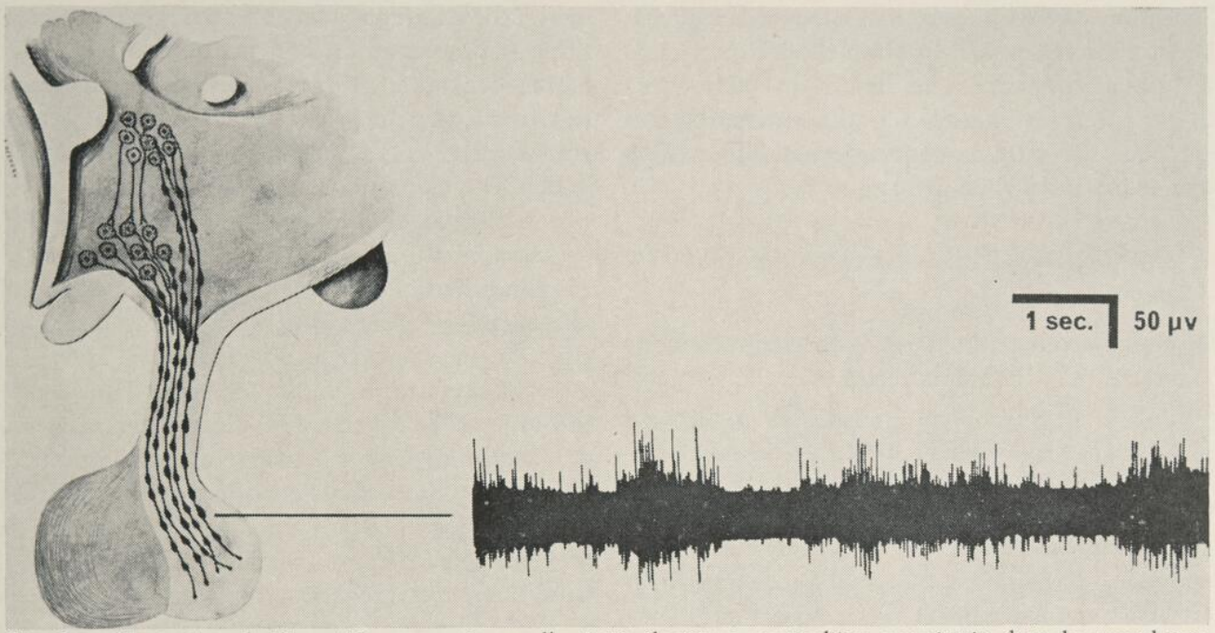


Fig. 5 — Illustration de l'hypothèse avancée que l'activité électrique particulière enregistrée dans la neurohypophyse coïncide avec le mécanisme de l'écoulement axoplasmique de la neuro-sécrétion dans les axones hypothalamo-hypophysaires.

encore inconnue. Néanmoins, il nous a paru intéressant de rapporter cette observation, car elle nous a permis d'avancer une hypothèse qui peut relancer nos recherches futures et celles d'autres chercheurs sur la correlation entre l'activité nerveuse et le mécanisme de la libération hormonale dans le système hypothalamo-hypophysaire. C'est ce que nous allons élaborer dans la discussion.

DISCUSSION

A) *Anatomie et physiologie neuro-endocrinienne*

En 1894, Cajal a démontré que le lobe postérieur de l'hypophyse était constitué de terminaisons nerveuses originant des amas cellulaires situés dans l'hypothalamus (2). Scharrer et Scharrer, en 1940, identifient dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus antérieur des neurones qui ont l'aspect typique de cellules sécrétrices et dont les axones se prolongent dans la tige hypophysaire pour se terminer dans le lobe postérieur de l'hypophyse constituant le tractus hypothalamo-hypophysaire (35). Le nombre des fibres nerveuses dans la tige hypophysaire serait approximativement 10,000 chez le rat, 60,000 chez le chien et le singe et 100,000 chez l'homme (32). Ces fibres se termineraient en arborisations péri-vasculaires suggérant une étroite corrélation neuro-vasculaire au niveau de la neuro-hypophyse évoquant déjà la libération possible des hormones hypophysaires postérieures à partir des terminaisons nerveuses dans le courant sanguin (34).

Des techniques de coloration spécifique, comme l'Hématoxyline de Gomori, ont mis en évidence, à l'intérieur des corps cellulaires et le long des axones, des gouttelettes colloïdales qui constituent la neuro-sécrétion (36).

Il a été de plus démontré que ce matériel neurosécrétoire est véhiculé le long des axones du tractus hypothalamique, et qu'il contient les hormones Anti-Diurétique et l'Oxytocine. Les études récentes de De Robertis remettent en question la possibilité d'une synthèse hormonale non seulement au niveau des noyaux hypothalamiques mais aussi le long des axones (5). En effet ces granules de neuro-sécrétion, contenus dans les vésicules à l'intérieur du corps cellulaire, se retrouvent aussi le long des axones mais en quantité plus grande, de densité plus homogène et de volume plus gros à mesure qu'elles atteignent l'extrémité distale et la terminaison des fibres nerveuses dans le lobe postérieur de l'hypophyse. Il est donc possible que la synthèse initiale des hormones, sous forme de précurseur enzymatique, soit amorcée dans le corps cellulaire et que, à mesure que les vésicules descendent le long des axones, il se produise une accumulation progressive des produits déjà synthétisés ou même une nouvelle synthèse ultérieure d'hormones.

Il n'en reste pas moins que cette étroite interrelation entre le système de sécrétion hormonale et les fibres nerveuses qui leur servent de véhicules pour les acheminer au contact des vaisseaux sanguins indique clairement que le taux et la vitesse

de libération de ces hormones est sous le contrôle de l'influx nerveux. L'utilisation d'un signal électrique pour engendrer la libération hormonale serait certainement le moyen le plus économique et rapide pour résoudre le problème biologique d'un réflexe neuro-endocrinien (1).

B) *Électrophysiologie du système hypothalamo-hypophysaire*

Potter et Lowenstein, en 1955, ont rapporté pour la première fois l'enregistrement d'une activité électrique au niveau de la tige hypophysaire du poisson (30). Plus tard, quelques groupes de chercheurs ont repris cette investigation électrophysiologique chez le rat et l'activité électrique a été surtout étudiée au niveau des neurones hypothalamiques. C'est ainsi qu'on a pu démontré la réactivité de ces neurones à différents stimuli spécifiques, tels que l'injection intracarotidienne de solution saline et glucosée hypertonique, confirmant l'existence de neurones sélectivement "osmosensitifs" (3, 20, 22, 26). Il existe d'autres neurones qui répondent à la distension vésicale et à la stimulation du nerf sciatique (38) témoignant que cette région hypothalamique n'est pas un système fonctionnellement isolé mais conditionné par les influx afférents viscéraux et somatiques.

En ce qui concerne la nature de l'influx électrique *efférent* dans le tractus hypothalamo-hypophysaire, ce n'est que tout récemment que les travaux de Koisumi et Ishikawa et Brooks (19) ont confirmé l'existence d'une activité électrique dans la tige hypophysaire du chat. La technique expérimentale décrite par ces auteurs comporte une ouverture du crâne et l'exposition de la région hypothalamo-hypophysaire après hémisphérectomie et ligature des trois artères principales: les cérébrales antérieure, moyenne et postérieure. Dans de telles conditions, il n'est pas certain que la vascularisation hypothalamique n'ait pas été perturbée risquant alors d'obtenir des tracés spontanés ou évoqués dans des conditions physiologiques tant soit peu anormales. En effet, la rareté des décharges électriques spontanées du tracé de repos (a) que l'on observe aux figures 2 et 4 de leur publication (19) n'est peut-être pas étrangère à ces conditions. C'est pourquoi nous avons développé une technique d'exposition de la selle turcique chez le chat et le singe par voie trans-orale trans-sphénoïdale (14). La pénétration de l'électrode par le plancher de la selle turcique ne risque en rien de perturber les phénomènes électriques des éléments que l'on veut étudier dans des conditions anatomiques et physiologiques aussi intègres que possible. Néanmoins ces auteurs ont démontré que la stimulation répétitive des noyaux para-ventriculaires et supra-optiques produisait une augmentation des décharges électriques dans la tige hypophysaire. Ils ont également démontré que les manipulations de succions du mammelon et la distension de l'utérus chez des chattes en post-partum produisaient aussi une augmentation de l'activité électrique accompagnée d'une réponse d'éjection de lait.

Nous avons pu appliquer chez l'humain cette technique d'enregistrement électrophysiologique au moyen de micro-électrode et démontrer, en 1963, l'existence d'activité électrique dans la neuro-hypophyse. Dans l'ensemble des enregistrements effectués, on constate que l'activité spontanée, dans des conditions d'anesthésie générale, a un caractère de décharges toniques répétitives et soutenues, non rythmées. Dans le cas particulier d'une anesthésie légère ou de simple analgésie au Démérol, cette activité spontanée a révélé une organisation en bouffées répétitives plutôt irrégulières qui ne pouvaient pas être reliées à la respiration et au pouls. Cette observation nous invite à émettre l'hypothèse *que cette activité électrique particulière de la neuro-hypophyse coïncide avec le mécanisme du transport de la neuro-sécrétion.* Ce phénomène serait la traduction électrique du passage ou de la libération des hormones dans le lobe postérieur de l'Hypophyse.

C) *Le mécanisme du transport de la neuro-sécrétion*

Il n'est pas entièrement élucidé. Mais des études fondamentales concernant la formation des substances protéiques dans les nerfs démontrent qu'il existe une activité intense de synthèse de RNA dans le corps cellulaire des neurones. En 1932, Gerard (9) a démontré l'existence d'un mouvement continuel de cette substance axoplasmique qui s'achemine du corps cellulaire vers l'axone jusqu'à l'extrémité distale. Ce phénomène a été appelé "l'écoulement axoplasmique" (Axoplasmic Flow). Weiss et Hiscoe, en 1948, ont confirmé ce phénomène en faisant l'expérience d'une constriction partielle d'un tronc nerveux (42). Après quelque temps, l'examen histologique démontrait un engorgement des fibres proximales en amont de la constriction par accumulation de matériel axoplasmique alors que les fibres distales étaient réduites de calibre. Par des méthodes histochimiques, plusieurs auteurs (8, 15, 25) ont démontré, dans

les nerfs étudiés en amont et en aval de la constriction, une accumulation du contenu en acide déhydrogénase succinique en haut de la constriction et l'absence de cet acide en bas de la constriction. Or cet enzyme est étroitement lié au mitochondries. Et les études au microscope électronique ont démontré une accumulation des mitochondries en amont de la constriction. D'autres expériences (28, 32) au moyen d'isotopes radio-actifs (P-32) et des techniques autoradiographiques (7) ont confirmé plus directement le cheminement des protéines enzymatiques le long des nerfs à partir du péricaryon jusqu'à l'extrémité distale de l'axone.

A cette évidence chimique du transport des substances le long des nerfs s'ajoutent les expériences qui confirment un phénomène physique traduisant le passage des substances le long des nerfs. En effet ce "flot axoplasmique" est associé à des changements du diamètre de l'axone se propageant en une série de dilatations et de constrictions à la manière d'un mouvement de péristaltisme intermittent et irrégulier tel que démontré par la cinéphotomicrographie de fibres nerveuses in vitro en culture tissulaire par Weiss en 1962 (43).

La convergence de ces informations provenant de techniques expérimentales tout à fait différentes démontre clairement que les hormones, synthétisées dans les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires, cheminent le long des axones du tractus hypothalamo-hypophysaire pour ensuite être déversées dans les vaisseaux sanguins du plexus veineux très riche entourant l'hypophyse.

A partir de cette observation que nous venons de rapporter, il n'est donc pas illogique d'établir une étroite corrélation entre l'activité électrique des axones neurohypophysaires et l'activité sécrétoire des neurones hypothalamiques d'où ceux-là originent. Aussi nous avançons l'hypothèse que ce phénomène électrique particulier enregistré dans la neurohypophyse humaine coïncide avec le mécanisme du transport axoplasmique de la neuro-sécrétion dans le faisceau hypothalamo-hypophysaire.

Que cette décharge d'activités électriques soit le phénomène initial qui engendre la libération neuro-hormonale au cours d'un réflexe neuro-endocrinien, ce serait certainement le procédé le plus rapide et le plus économique, comme l'a suggéré Bern (1), mais cela reste à démontrer.

Résumé

L'exploration électrophysiologique de l'Hypophyse humaine par voie trans-sphénoïdale a mis en évidence la présence d'une activité électrique originant du lobe postérieur de l'hypophyse. Cette activité électrique, habituellement de caractère tonique, révèle à l'occasion une organisation en bouffées répétitives dans des conditions d'anesthésie légère. L'auteur émet l'hypothèse que cette activité électrique particulière coïncide avec le mécanisme du transport axoplasmique de la neuro-sécrétion le long des axones hypothalamo-hypophysaires.

Summary

Electrophysiological exploration of the Human Hypophysis with micro-electrode has discovered the presence of electrical activity arising from the posterior lobe. This spontaneous activity occasionally was shown to be organized in a pattern of repetitive bursts of intermittent discharges of different duration with various intervals. The author suggests that this particular electrical phenomenon may be coincident with the mechanism of axoplasmic flow involved in the transportation of the neurosecretory material along the axones of the hypothalamo-hypophysial tract.

REMERCIEMENTS

L'auteur désire remercier particulièrement les docteurs J. P. Brunelle et C. Lepage anesthésistes, M. René Boucher, technicien en électronique médicale, M. J. Garneau, photographe médical et scientifique et M. A. Berens, artiste dessinateur médical.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERN, A. H. et YAGI, K.: Electrophysiology of Neurosecretory systems. Proceedings of the IInd International Congress of Endocrinology. *Excerpta Medica*, **83**, 577-583, 1964.
2. CAJAL, S. R.: Algumas contributiones al conocimiento del cerebro. III Hypophysis. Anal. de la Soc. espan. de Histor. natur. 2e série, T. III, 1894. Référence tirée de: Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des vertébrés. T. II, p. 489-490. Instituto Ramon y Cajal, édit., Madrid, 1955.
3. CROSS, B. A. et GREEN, J. D.: Activity of single neurones in the hypothalamus: effect of osmolic and other stimuli. *J. Physiol.* (London), **148**: 554, 1959.
4. CURRI, S. B. et MARTINI, L.: Pathologia Diencephalica. Symposium Internationale. Milano 1956. Springer-Verlag, édit., Vienne, 1958 (957 pp.).
5. De ROBERTIS, E.: Histophysiologie des synapses et neurosécrétion. 252 pp. Gauthier Villars, édit., Paris, 1964.
6. De ROBERTIS, E.: Morphological basis of synaptic processes and neurosecretion. Regional Neurochemistry. Edité par S. S. Kely et J. Elkees. pp. 248-258. Pergamon Press, édit., New York, 1961.
7. DROZ, B. et LEBLOND, C. P.: Axonal migration of proteins in the central nervous system and peripheral nerves as shown by radioautography. *J. Comp. Neurol.*, **121**: 326-346, 1964.
8. FRIEDE, R. L.: Transport of oxydative enzymes in nerve fibers; a histochemical investigation of the regenerative cycle in neurons. *Exptl. Neurol.*, **1**: 441-466, 1959.
9. GERARD, R. W.: Nerve metabolism. *Physiol. Rev.*, **12**: 469-592, 1932.
10. HARDY, J.: Electrophysiology of the Human Hypophysis. *Can. Med. Ass. Journ.*, **92**: 866-867, 1965.
11. HARDY, J.: Electrophysiologie de l'Hypophyse Humaine. Adénohypophysectomie sélective par voie trans-sphénoïdale. *Union Méd. Canada*, **94**: 308-312, 1965.
12. HARDY, J.: Electrophysiologie de l'Hypophyse Humaine. Proceedings of the 6th International Congress of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Vienna, 1965.

13. HARDY, J.: Microelectrode Recording of Electrical Activity in the Human Hypophysis. *Can. Med. Ass. J.*, **94**: 665, 1966.

14. HARDY, J. et BOUCHER, R. Technique d'exploration électrophysiologique de l'Hypophyse chez le singe et le chat par voie transorale trans-sphénoïdale. (en préparation).

15. HEBB, C. O. et SILVER, A.: Gradient of choline-acetylase activity. *Nature*, **189**: 123-125, 1961.

16. HELLER, H.: The Neurohypophysis. Proceedings of the 8th Symposium of the Colston. Research Society held in the University of Bristol, 1956. 275 pp. Butterworths Scientific Publications, édit., London, 1957.

17. HILD, W.: Neurosecretion in the central nervous system. Hypothalamic-hypophysial interrelationships. Edité par W. S. Fields. Charles C. Thomas, édit., Springfield, 1956.

18. IBRO. Bulletin International Brain Research Organization. UNESCO, Paris, 1964.

19. ISHIKAWA, T.; KOISUMI, K. et McBROOKS, C.: Electrical activity recorded from the pituitary stalk of the cat. *Am. J. Physiol.*, **210**: 427-431, 1966.

20. JOYNT, R.: Functional significance of osmosensitive units in the anterior hypothalamus. *Neurology*, **14**: 584-590, 1964.

21. KANDEL, E. R.: Electrical Properties of Hypothalamic Neuroendocrine Cells. *J. Gen. Physiol.*, **47**: 691-717, 1964.

22. KOISUMI, K.; ISHIKAWA, T. et McBROOKS, C.: Control of activity of neurons in the supra-optic nucleus. *J. Neurophysiol.*, **27**: 878-892, 1964.

23. LEDERIS, K.: A preliminary report on the ultra-structure of the Human neuro-hypophysis. *J. Endocr.*, **27**: 133, 1963.

24. LEDERIS, K.: An electron microscopical study of the Human neurohypophysis. *Zeitschrift fur Zellforschung*, **65**: 847-868, 1965.

25. LUBINSKA, L.; NIEMURKO, S. et ODERFELD, B.: Gradient of cholinesterase activity and of choline-acetylase activity in nerve fibers. *Nature*, **189**: 122-123, 1961.

26. McBROOKS, C.; USHIYAMA, J. et LANGE, G.: Reactions of Neurons in or near the supra-optic nuclei. *Am. J. Physiol.*, **202**: 487-490, 1962.

27. NALBANDOV, A.: Advances in Neuroendocrinology. 525 pp. University of Illinois Press, édit., Urbana, 1963.

28. OCHS, S.; DALRYMPLE, D. et RICHARDS, G.: Axoplasmic flow in ventral root nerve fibers of the cat. *Exptl. Neurol.*, **5**: 349-363, 1962.

29. OCHS, S.: Beading phenomena of mammalian myelinated nerve fibers. *Science*, **139**: 599-600, 1963.

30. POTTER, D. D. et LOWENSTEIN, W. R.: Electrical activity of Neurosecretory cells. *Am. J. Physiol.*, **183**: 652, 1955.

31. Proceedings of the Second International Congress of Endocrinology. Excerpta Medica, édit., London, 1964.

32. RASMUSSEN, A. T.: Effects of Hypophysectomy and Hypophysial stalk resection on the Hypothalamic nuclei of animals and man. *Res. Publ. Assoc. Res. Nervous Mental Disease*, **20**: 245-269, 1940.

33. SAMUELS, A. J.; BOYARSKY, L. L.; GERARD, R. W.; LIBET, B. et BRUST, M.: Distribution exchange and migration of phosphate compounds in the nervous system. *Am. J. Physiol.*, **164**: 1-15, 1951.

34. SCHARRER, E. et SCHARRER, B.: Neuroendocrinology. 289 pp. Columbia Université Press, édit., New York et London, 1963.

35. SCHARRER, E. et SCHARRER, B.: Secretory cells within the hypothalamus. *Assoc. Res. Nervous Mental Disease*, **20**: 170-194, 1940.

36. SCHARRER, E. et SCHARRER, B.: Hormones produced by neurosecretory cells. *Recent Progr. Hormone Res.*, **10**: 183-232, 1954.

37. SIGGS, E. B. et SHAPIRO, T. D.: Evoked and spontaneous potentials in the pituitary gland. *Physiologist.*, **4**: 110, 1961.

38. STUART, D. G.; PORTER, W. R.; ADEY, W. R. et KAMIKAWA, Y.: Hypothalamic unit activity: 1) Visceral and somatic influences; 2) Central ad peripheral influences. *EEG Clin. Neurophysiol.*, **16**: 237-247, 248-258, 1964.

39. SCHREIBER, V.: The Hypothalamo-Hypophysial System. 533 pp. Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Pragues, 1963.

40. SZENTAGOTHAI, J. et coll.: Hypothalamic control of the anterior pituitary. An experimental-morphological study. 330 pp. Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences. Budapest, 1962.

41. VON HARNACK, M. et LEDERIS, K.: Fine Structures of the Hypothalamo-neurohypophysial secretory neurones. *Gen. and Compar. endocrinol.*, **2**: 6 (déc.) 1962.

42. WEISS, P. et HISCOE, H. B.: Experiments on the mechanism of nerve growth. *J. Exptl. Zool.*, **107**: 315-395, 1948.

43. WEISS, P.; TAYLOR, A. C. et PILLAI, P. A.: The nerve fiber as a system in continuous flow: microcinematographic and electromicroscopic demonstrations. *Science*, **136**: 330, 1962.

UNE ÉTUDE EXPÉRIMENTALE SUR L'INFLUENCE DE LA MOBILITÉ SUR LES FACULTÉS RÉPARATRICES ET NUTRITIVES DU CARTILAGE ARTICULAIRE CHEZ LE LAPIN

A. CANAKIS [1], CARROLL A. LAURIN [2]

La nutrition du cartilage articulaire est loin d'être parfaitement comprise. Peut-être un peu trop simplement, on a longtemps proposé deux voies d'apport nutritif: d'une part, le liquide synovial qui baigne directement le cartilage articulaire, et d'autre part, l'apport sanguin grâce aux capillaires sous-chondraux. Certains auteurs ont préconisé que l'apport nutritif du cartilage articulaire provenait exclusivement des vaisseaux sanguins sous-cartilagineux (Paget, Koenig) (29, 33). Ces auteurs croyaient qu'une lésion d'ostéochondrite disséquante était secondaire à une thrombose du vaisseau nutritif. Il est maintenant accepté que la lésion d'ostéochondrite disséquante est souvent d'origine post-traumatique. L'étiologie traumatique a été reconnue dans l'ostéochondrite disséquante de l'astragale par Marks (28), Cameron (6), Van Demark (34) et Conway (9), et elle a été prouvée probable par les expériences de Langenskiold (25).

La présente expérimentation chez le lapin a pour but d'étudier les effets d'une immobilisation prolongée sur le cartilage articulaire. En observant un cartilage soit sain, soit expérimentalement lésé, les auteurs ont étudié l'influence de la mobilité articulaire sur les *facultés nutritives et réparatrices* du cartilage articulaire.

La cicatrisation du cartilage articulaire après une lésion expérimentale et sa nutrition ont de tout temps attiré l'intérêt de nombreux chercheurs, tels que Redhorn, Axhausen, Fisher (15), Shands (31), Bennett et Bauer (2, 3), Holmdahl (17), Ingelmark (19) et Ekholm (12) parmi de nombreux autres. Ce travail ne prétend donc pas à la nouveauté. Il tend simplement à mettre en relief le rapport de la fonction articulaire avec la cicatrisation du cartilage. Il essaie de répondre à la question suivante: *La fonction est-elle oui ou non favorable à la nutrition du cartilage sain et à la cicatrisation des lésions ostéocartilagineuses dans une articulation ?*

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

L'effet de la mobilité et de l'immobilité sur le cartilage articulaire du genou a été étudié chez le lapin. Un genou a été expérimentalement immobilisé tandis que l'autre côté gardait sa mobilité normale et servait de contrôle.

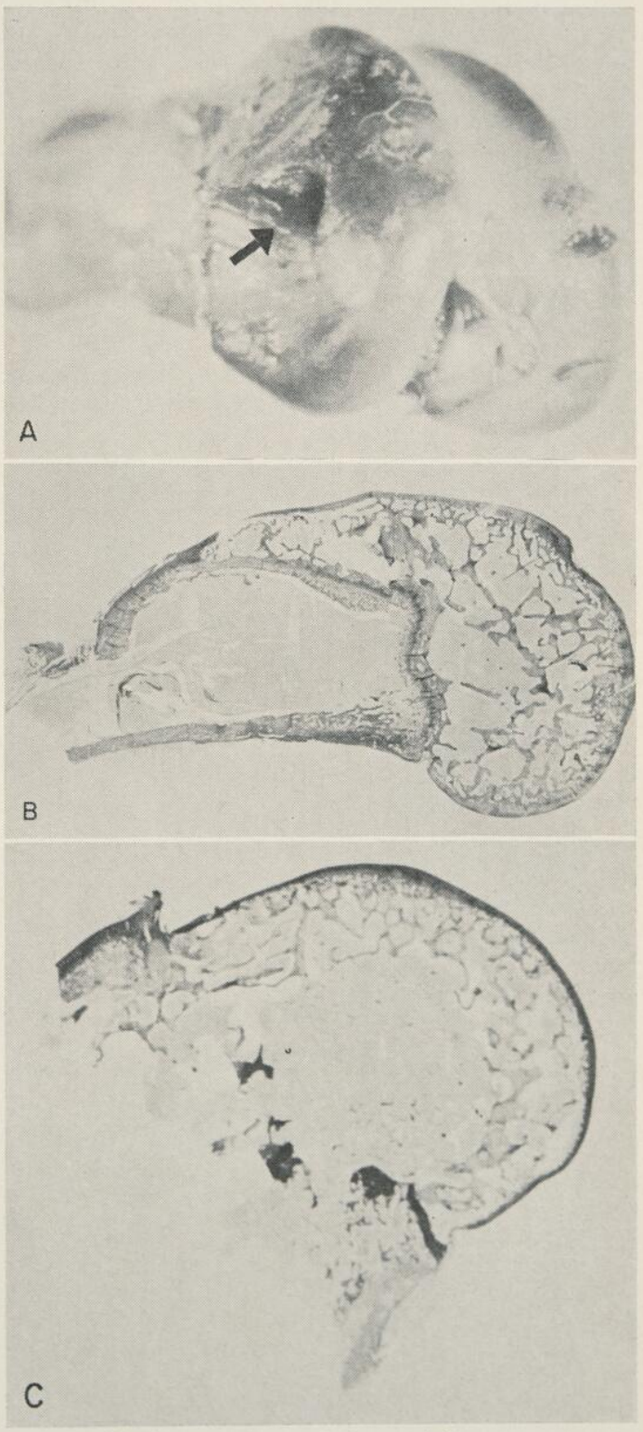


Fig. 1 — *Technique expérimentale.* — a) Lésions expérimentales aux deux condyles des deux genoux: Tunnel osseux à travers le condyle externe (voir flèche). Lésions type ostéochondrite disséquante au condyle interne. — b) *Condyle interne*: 1) Lésion expérimentale ostéo-cartilagineuse prélevée complètement à la partie antérieure et laissée libre dans l'articulation du genou; 2) Lésion expérimentale ostéo-cartiligineuse pédiculée et laissée en place à la partie postérieure du condyle interne. — c) *Condyle externe*: Tunnel osseux qui part de l'échancrure et réalise l'énucléation du condyle.

[1] Chirurgien - orthopédiste, Hôpital Charles - Lemoyne, Greenfield Park.

[2] Chirurgien-orthopédiste, Hôpital Ste-Justine et Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal.

Soixante lapins, âgés de six à neuf mois et pesant en moyenne trois kilos, furent opérés. Pour étudier la *cicatrisation* de lésion du type ostéochondrite disséquante nous avons créé deux fragments ostéocartilagineux sur le condyle fémoral interne du genou (Figs 1a et 1b). Un fragment postérieur était laissé pédiculé sur son cartilage articulaire et était immédiatement remis en place. Un fragment antérieur était sectionné complètement et laissé libre dans l'articulation afin d'observer l'évolution de cette souris articulaire ainsi que la cicatrisation de la cavité laissée vide sur le condyle. Pour étudier plus spécifiquement la *nutrition* du cartilage, nous avons pratiqué sur l'autre condyle, l'externe, un forage allant de l'épicondyle à l'échancrure intercondylienne (Fig. 1a) créant ainsi un tunnel osseux de bord en bord, à travers lequel nous avons curetté le plus possible le tissu osseux épiphysaire sous chondral (Fig. 1c). Nous voulons ainsi priver le cartilage articulaire de son apport sanguin.

Enfin pour étudier l'action respective de *l'immobilisation* et de la fonction, nous avons pratiqué toutes les lésions décrites plus haut dans les *deux* genoux, mais tandis que le genou droit conservait ses mouvements, le gauche fut immobilisé par une simple section des tendons rotuléen et achilléen. L'extension étant ainsi abolie, le genou se fixe en flexion. Ici n'intervient donc aucun facteur majeur de compression, c'est-à-dire générateur du phénomène d'éponge, que ce soit mécanique, comme dans les expériences de Trueta, Salter (30), et Trias (33), ou la flexion forcée comme dans les expériences de Evans & Eggers (14), Hall (16), ou encore simplement le jeu normal du tonus musculaire dans un plâtre. Pour ces raisons les auteurs pensent cette technique originale et à leur connaissance elle n'a pas été utilisée par d'autres auteurs dans l'étude du cartilage. Une simple section des nerfs sciatiques et fémoraux aurait réalisé une immobilisation paralytique au genou, mais elle risquait d'entraîner en plus des effets neurogéniques qui pouvaient modifier les résultats de l'expérience.

Les animaux étaient sacrifiés à intervalles réguliers de dix jours; avec au moins trois lapins par intervalle, les

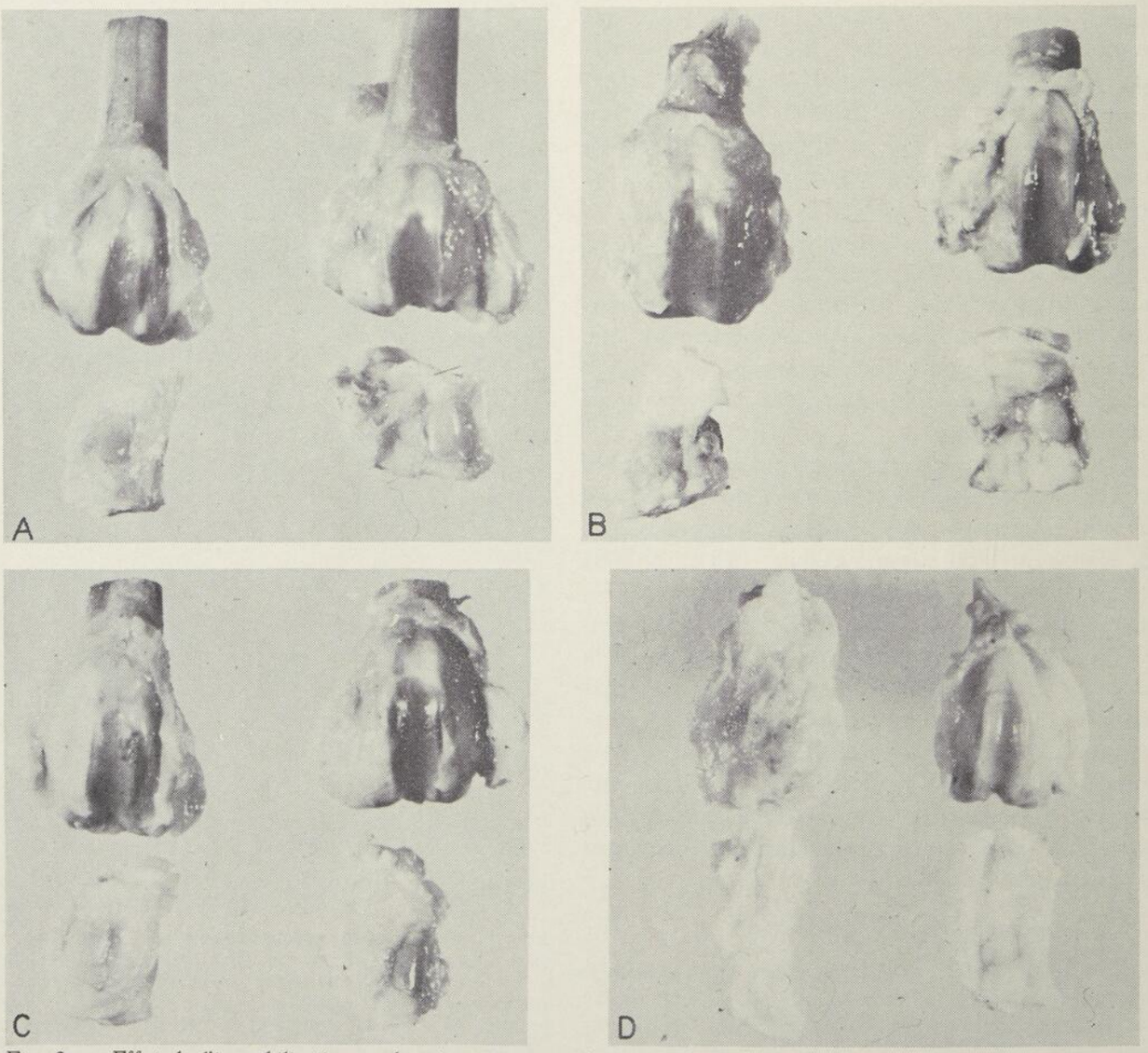


Fig. 2 — *Effet de l'immobilisation prolongée sur un cartilage qui n'a subi aucune lésion expérimentale.* C'est-à-dire le cartilage de la gouttière quadricapitale, et le cartilage de la rotule. *(Côté immobilisé à gauche; côté mobile contrôle à droite)* (voir texte). — a) *10 jours*: Hypertrophie synoviale. — b) *1 mois*: Gouttière supra-condylienne presque oblitérée. — c) *2 mois*: Erosion cartilagineuse avec os exposé; chondromalacie de la rotule. — d) *6 mois*: Désorganisation articulaire presque complète.

périodes d'observation variait de dix à cent quatre-vingt jours. Après l'examen macroscopique, photographique et radiologique des condyles, nous avons procédé à l'examen microscopique des pièces décalcifiées et colorées à l'Alcian Bleu-Pas.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Observons d'abord l'influence de la *fonction* sur la *nutrition* du cartilage non traumatisé. Les lésions expérimentales étant à l'aspect antérieur des condyles fémoraux, il fallait étudier surtout la gouttière quadricipitale et la rotule afin d'observer un cartilage non traumatisé, c'est-à-dire un cartilage sain. Notons d'ailleurs que c'était surtout la fonction patellofémorale qui était abolie par la section du tendon rotuléen. Après à peine dix jours d'immobilisation (Fig. 2a) l'on observait, d'abord une congestion, ensuite une hypertrophie de la synoviale qui venait plus tard recouvrir le cartilage de la gouttière. La gouttière devenait graduellement plus étroite (Fig. 2b) et plus tard, disparaissait complètement. Après deux mois d'immobilisation (Fig. 2c) on reconnaissait à peine la gouttière et l'on observait des érosions cartilagineuses, ainsi que de l'os à nu. Après trois mois d'immobilisation, les lésions étaient encore plus évidentes; une invasion périphérique semblable existait autour de la rotule. Après six mois (Fig. 4d) la désorganisation articulaire était complète au côté immobilisé, tandis qu'au côté mobile le cartilage était presque normal, malgré les lésions traumatiques expérimentales qui étaient d'ailleurs presque guéries à cette date.

Microscopiquement, le contraste entre les côtés mobiles et immobiles était aussi évident; après deux mois d'immobilisation, on observait une dégénérescence du cartilage qui était complète après six mois. La démonstration était aussi éloquente au niveau de la rotule dont le cartilage articulaire n'avait jamais été traumatisé.

Microscopiquement et macroscopiquement, les lésions étaient celles d'une ostéoarthrose dégénérative. Le cartilage perdait d'abord son pouvoir de coloration; on observait ensuite des fissurations verticales et l'amincissement du cartilage articulaire. Une fois l'os sous cartilagineux exposé, on observait une sclérose réactionnelle et une synovite secondaire. L'étude microscopique n'apportait en effet rien d'original étant donné qu'il s'agissait d'un cartilage en dégénérescence, d'une ostéoarthrose expérimentale, provoquée par l'immobilisation prolongée.

Les observations précédentes avaient suggéré qu'une immobilisation "paralytique" prolongée pouvait précipiter une dégénérescence cartilagineuse à des endroits où aucune chirurgie n'avait modifié l'apport vasculaire du cartilage.

Observons maintenant ce qui se passe au niveau du condyle externe évidé (Fig. 1c). Ici plusieurs vaisseaux sous chondraux ont été nécessairement détruits par l'évidement. Pourtant malgré cela le cartilage reste bien préservé du côté fonctionnel (Fig. 3a). Par contre du côté immobilisé il suit la même évolution que celle décrite auparavant (Fig. 3b). Donc la fonction empêche la dégéné-

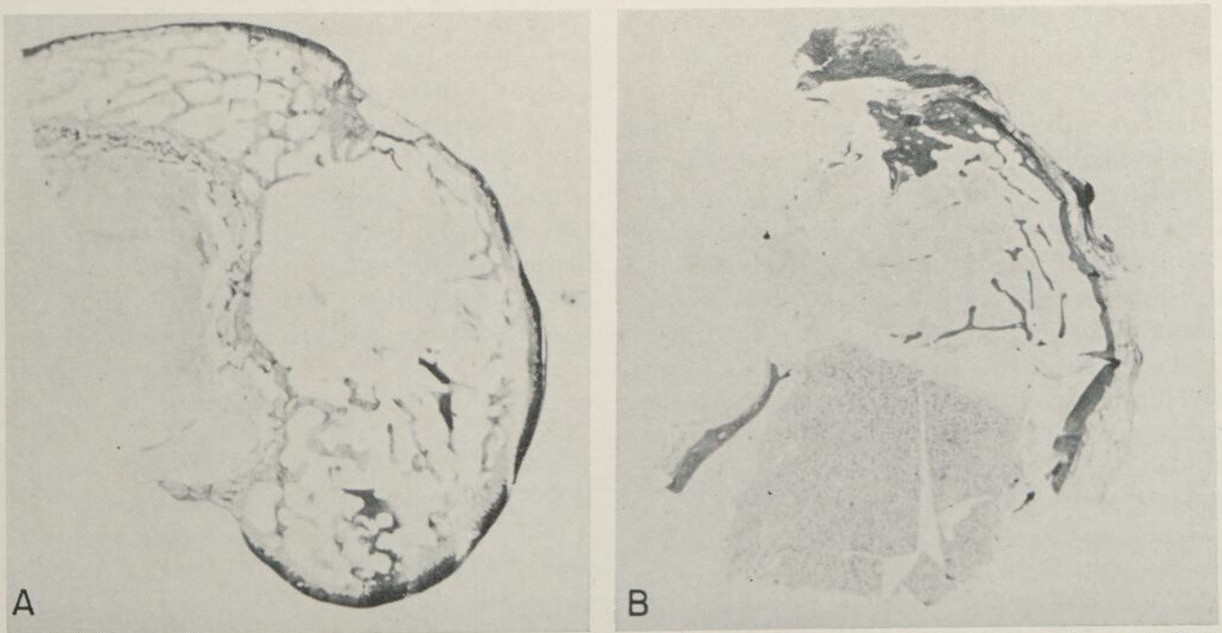


Fig. 3 — *Effet de l'énucléation du condyle externe sur le cartilage de ce même condyle* (voir texte). — a) *Côté mobile contrôle*: La flèche indique le point d'insertion normal au tendon du ligament extenseur des orteils et non une lésion pathologique cartilagineuse. — b) *Côté immobilisé*.

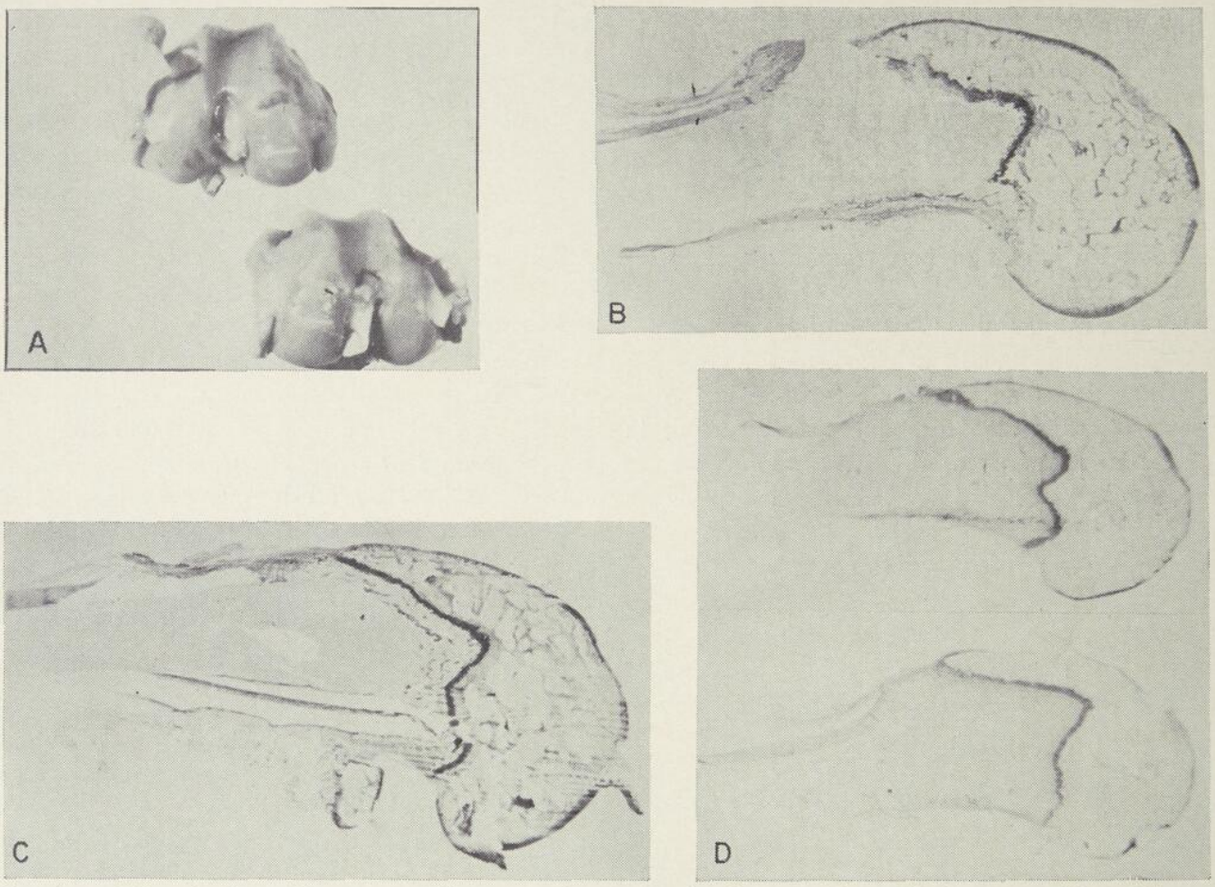


Fig. 4 — *Effet de l'immobilisation paralytique prolongée sur des lésions ostéo-cartilagineuses expérimentales.* — a) *Examen macroscopique*: Au côté mobile (à droite) lésions comblées après deux mois; au côté immobilisé les lésions sont encore visibles. — b) *Côté mobile*: (1 mois) lésion antérieure comblée, lésion postérieure moulée en place. — c) *Côté immobile*: (1 mois) lésion antérieure non comblée, lésion postérieure pédiculée en position de surélévation. — d) *6 mois*: Côté mobile (image supérieure) cartilage en bon état; côté immobilisé (image inférieure) cartilage presque disparu et lésion expérimentale encore très évidente.

rescence du cartilage et permet le liquide synovial de mieux baigner la surface du cartilage. Aussi le rôle nutritif de ce liquide synovial apparaît plus important que celui des vaisseaux sous chondraux.

Étudions maintenant l'évolution des lésions ostéocartilagineuses. Quel est le traitement idéal de l'ostéochondrite disséquante ? On a souvent préconisé une immobilisation complète afin de faciliter la revoscularisation du fragment ostéocartilagineux (Smillie) (32). Étant donné que ceci allait à l'encontre des observations expérimentales ci-haut mentionnées une lésion genre ostéochondrite disséquante fut reproduite expérimentalement (Fig. 1a). Cette expérience démontra que le cartilage articulaire lésé préfère la mobilité tout aussi bien que le cartilage sain. La lésion expérimentale se cicatrisait toujours plus rapidement et plus parfaitement si la mobilité de l'articulation était normale (Fig. 4a). Après à peine vingt jours la lésion était encore évidente au côté paralysé tandis qu'elle était déjà comblée par un tissu fibreux au côté mobile. La lésion pédiculée était moulée en place par les mouvements articulaires avec une restauration déjà presque anatomique (Fig. 4b); par contre, au côté immobilisé, la lésion ostéocartilagineuse pédiculée se cicatrisait très souvent en position de surélévation (Fig. 4c) avec une prédisposition à l'arthrose précoce. Après six mois (Fig. 4d), les lésions expérimentales étaient guéries au côté mobile tandis que du côté immobile on observait les effets néfastes de l'immobilisation paralytique prolongée sur la façculté réparatrice du cartilage lésé ainsi que sur la faculté nutritive du cartilage non traumatisé.

CONCLUSION

Les conclusions sont les suivantes:

1 — L'immobilisation paralytique entraîne chez le lapin une destruction du cartilage articulaire qui commence après 10 jours et qui peut éventuellement mettre l'os spongieux à nu.

2 — L'apport nutritif vasculaire du cartilage articulaire du lapin semble négligeable.

3 — Le liquide synovial semble être la principale source nutritive du cartilage articulaire.

4 — La mobilité articulaire semble essentielle à la nutrition du cartilage.

5 — Pour se nourrir directement du liquide synovial, le cartilage articulaire n'a qu'a être baigné par ce liquide. Un phénomène d'éponge contribue peut-être à la fonction du cartilage mais il n'est pas essentiel à sa nutrition.

6 — Les lésions type ostéochondrite disséquante expérimentale se guérissent plus rapidement et mieux si l'on permet une mobilité articulaire normale.

Résumé

Les auteurs ont présenté des expériences chez le lapin dans le but d'étudier l'influence de la motilité articulaire sur les facultés nutritives et réparatrices du cartilage articulaire.

Summary

The authors present experiments in the rabbit designed to study the influence of joint motility upon the nutritive and reparative faculties of joint cartilage.

REMERCIEMENTS

Les auteurs reconnaissent avec plaisir et gratitude le travail indispensable de Garde Gagnon, Monsieur Jacques Doyon et Mademoiselle Claudette Gourgues. Ce travail a été subventionné par un octroi du Conseil National à la Recherche. Il a été présenté devant le Club de Recherches Cliniques du Québec en septembre 1963.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAILY, Selle: A study of the Growth and Nutrition of surgically created osteochondral loose bodies in Adults and Young Rabbits. *Surg. forum*, **9**: 744, 1958.
2. BENNETT, C. A. et BAUER, W.: Joint changes resulting deom patellar displacement and their relation to degenerative joint disease. *J. Bone J. Surg.*, **19**: 667, 1937.
3. BENNETT, C. A.; BAUER, W. et MADDACK: A study of the repair of articular cartilage and the reaction of normal joints of adults dogs to surgically created defects of art. cart., joint mice and patellar displacement. *J. Bone J. Surg.*, **17**: 141, 1935; *Am. J. Path.*, **8**: 499, 1932.
4. BROWER; AKAHOSHI; YOSHIHIKO et ORTIC: Diffusion of Dyes throught art. in vivo. *J. Bone J. Surg.*, **44A**: 456, 1962.
5. CALANDRUCCIO et GILMER: Proliferation, generation and repair of articular cartilage of immature animals. *J. Bone J. Surg.*, **44A**: 431, 1962.
6. CAMERON, B. M.: Osteochondritis Dissecans of the ankle joints. *J. Bone J. Surg.*, **38A**: 857-861 (juillet) 1956.
7. CAMOSSO, M. et MAROTTI, G.: The mechanical behavior of art. cart. under compressive stress. *J. Bone J. Surg.*, **44R**: 699, 1962.
8. CARLSON, H.: Reactions of rabbit patellary cart. following operative defects. *Morphol. and autoradiographic studies. Acta Orthop. Scand.*, suppl. 28, 1953.
9. CONWAY, F. M.: Osteochondritis Dissecans. *Am. J. Surg.*, **38**: 691, 1937.
10. ECKE, H. et JONAS F.: Experimental animal studies on regeneration of hyaline cart. after severe aseptic knee joint inflammation. *Mschr. Umfallheilk.*, **63**: 515, 1960.
11. EKHOLM, R.: Articular cartilage nutrition: how radioactive gold reaches cartilage in rabbits' knee joints. *Acta Anat.*, (Supp. **15**): 1, 1951.
12. EKHOLM, R.: Nutrition of articular cartilage: radioautographic study. *Acta Anat.*, **24**: 329, 1955.
13. ELLIOTT: *Am. J. Anat.*, **58**: 127, 1936.
14. EVANS et EGGERS: Experimental immobilization and remobilization of rats' knee joint. *J. Bone J. Surg.*, **42A**: 737, 1960.
15. FISHER, A. G. T.: A Study of Loose Bodies Composed of Cartilage or of Cartilage and Bone Occurring in Joints. *British J. Surg.*, **8**: 493, 1920-21.
16. HALL: Cartilage changes after experimental immobilization of the knee joint in young rats. *J. Bone J. Surg.*, **45A**: 36, 1963.
17. HOLMDAHL et INGELMARK: *Acta Anat.*, **6**: 309, 1948.
18. INGELMARK, E.: The nctritive supply and nutritional value of synovial fluide. *Acta Orth. scan.*, **20**: 144, 1950-51.
19. INGELMARK et SAARF: *Acta Otho. Scandinavia*, **17**: 307, 1948.
20. KAROLY, P. A. P. et KROMPECHER, S.: Arthroplasty of the knee. Experimental and clinical experiences. *J. Bone J. Surg.*, **43A**: 523, 1961.
21. KEY: Experimental arthritis: the changes in joint produced by creating defects in the articular cartilage. *J. Bone J. Surg.*, **13**: 725, 1931.
22. KONIG: Aus der chirurgischen Klinik in Gottengen Ueber freie Korper in den Gelenken. *Deutsche z tschr. f. Chir.*, **27**: 90, 1887.
23. KONIG: Zur Frage de Osteochondritis dissecans. *z entralbl. f. Chir.*, **2**: 809, 1905.
24. LACROIX: Contribution to histopathological study. *Ann. Anat. Par. (Par.)*, **6**: 293, 1961.
25. LANGENSKIOLD, A.: Can osteochondristic dissecans arise as a sequel cartilage fracture in early childhood. Experimental study. *Acta Chir. Schan.*, **109**: 206, 1955.
26. MANKIN, H. J.: Localization of Tritiated Thymidinein art. Cart. (repair in normal cart.). *J. Bone J. Surg.*, **44A**: 688, 1962.
27. MANKIN, H. J.: Localization of Tritiated Thymidinein art. Cart. (Growth in immature cart.). *J. Bone J. Surg.*, **44A**: 682, 1962.
28. MARKS, K. L.: Flake Fracture of the talus progressing to osteochondritis dissecans. *J. Bone J. Surg.*, **34B**: 90-92 (fév.) 1952.
29. PAGET, Sir James: On the production of the Loose Bodies in Joints. St. Bartholomew's Hospital Reports 6, 1870.
30. SALTER, The effects of continuous compression on living articular cartilage. An experimental investigation. *J. Bone J. Surg.*, **42A**: 31, 1960.
31. SHANDS, A.: The regeneration of hyaline cart. in joints (experim.). *Arch. Surg.*, **22**: 137, 1931.
32. SMILLIE: Treatment of osteochondritis. *J. Bone J. Surg.*, **39B**: 248, 1957.
33. TRIAS, A.: Effect of persistant pressure on the articular cartilage. Experimental study. *J. Bone J. Surg.*, **43B**: 376, 1961.
34. VAN DEMARK, R. E.: Osteochondritis dissecans with spontaneous healing. *J. Bone J. Surg.*, **34A**: 143,148 (janv.) 1952.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA DYSPHAGIE POST-OPÉRATOIRE OBSERVÉE CHEZ LES CAS D'ATRÉSIE DE L'ŒSOPHAGE

RAPPORT PRÉLIMINAIRE

J. G. DESJARDINS, F.R.C.S.(C) [1] et M. Daniel TASSÉ [2]

L'étude à long terme du traitement de l'atrésie congénitale de l'œsophage a démontré qu'il existait une anomalie dans l'activité physiologique de l'œsophage reconstruit (3). Chez ces patients, la vague péristaltique disparaît au niveau de l'anastomose. Au niveau du segment œsophagien inférieur il n'existe aucune activité péristaltique vraie et efficace. Les contractions musculaires de l'œsophage, rencontrées à ce niveau, sont des contractions segmentaires, localisées, sans aucun pouvoir de propulsion efficace (3, 5).

Les infections respiratoires et la dysphagie sont les complications rencontrées le plus souvent chez ces patients. Elles sont généralement attribuées à une sténose au niveau de l'anastomose (2, 3, 5, 6, 7, 8). L'anomalie de l'activité physiologique de l'œsophage est présentée comme une cause majeure de la dysphagie et des infections respiratoires. D'autre part, plusieurs observations suggèrent fortement qu'une interruption vagale soit responsable de cette anomalie (1, 5, 9).

Certains auteurs ont suggéré que cette activité motrice anormale est consécutive à une interruption des fibres vagales innervant l'œsophage. Cependant, si cette anomalie dans l'activité motrice peut être causée par une interruption vagale, il n'a jamais été démontré que le traumatisme chirurgical au moment de l'intervention puisse en être la cause. Cette étude est présentée afin de démontrer l'effet du traumatisme chirurgical sur la fonction de l'œsophage.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons tenté de reproduire expérimentalement chez des animaux les mêmes conditions cliniques que chez l'humain opéré. Les changements dans l'activité motrice de l'œsophage sont mesurés par manométrie selon la méthode de Carveth (1), avant et après:

1) Résection œsophagienne avec anastomose bout à bout.
2) Myomectomie.
3) Dissection complète de l'œsophage.
4) Vagotomie.

Un total de 45 chiens fut utilisé pour ces expériences.

En période pré-opératoire, chacun des chiens tolérait une diète normale sans aucune évidence de dysphagie ou vomissement.

A chaque déglutition, induite par l'injection de deux (2) centimètres cubes d'eau, le corps de l'œsophage répond par une vague péristaltique primaire, enregistrée sous forme d'une élévation de pression qui se propage de façon uniforme. Des réponses répétitives furent rencontrées dans 2.8% des 2300 complexes de déglutition étudiés durant l'étape pré-opératoire. La moyenne des pressions intra-œsophagiennes enregistées varie entre 23 et 35 mm Hg, et la vitesse entre 4 et 7 centimètres/seconde.

Une résection œsophagienne de 5 centimètres au niveau de la crosse de la veine azygos, suivie par une anastomose bout à bout en un plan, fut pratiquée chez sept (7) chiens. Aucun changement significatif ne fut observé dans le péristaltisme œsophagien. La propagation de l'onde péristaltique demeure uniforme et sa vitesse de progression inchangée. Au niveau de l'anastomose cependant l'élévation de pression maximale diminue légèrement. Tous ces animaux ont survécu à l'expérience sans présenter de dysphagie ni de régurgitation. Sacrifiés à 6 semaines, leur œsophage ne présentait aucune pathologie évidente, aucun signe de dilatation.

Une myomectomie circulaire de 2 à 3 centimètres fut pratiquée chez 11 chiens. Cinq (5) de ces animaux sont morts à la suite d'une perforation de la muqueuse œsophagienne. Les six (6) survivants ont présenté une dysphagie bénigne. L'analyse des courbes des pressions intra-œsophagiennes n'a révélé encore une fois aucun changement significatif dans la progression de l'onde péristaltique. Au niveau de l'œsophage inférieur, en bas de la myomectomie, la vague péristaltique progresse normalement et de façon uniforme. La vitesse moyenne de propagation est de 6.97 centimètres/seconde. La pression moyenne cependant est légèrement abaissée.

Une dissection complète du corps de l'œsophage fut pratiquée sur treize (13) animaux. Cette expérience avait pour but de reproduire le traumatisme chirurgical pratiqué lors de la correction d'une atrésie de l'œsophage. Après l'opération, tous les chiens ont présenté de la dysphagie importante avec régurgitation et vomissements. L'activité péristaltique normale de l'œsophage en ré-

[1] Hôpital Sainte-Justine, (Montréal).
[2] Etudiant (2e année de médecine).

ponse à une régurgitation était remplacée par des contractions simultanées, localisées et d'amplitude réduite. La pression moyenne maximale était réduite à 16.2 mm Hg. Aucune onde péristaltique normale ne fut observée chez ces animaux. Six semaines après l'intervention, ces animaux furent sacrifiés. A l'autopsie, leur œsophage était considérablement dilaté et souvent distendu par des substances alimentaires.

Une vagotomie cervicale gauche et thoracique droite fut ensuite pratiquée chez sept chiens. Tous les chiens démontraient une dysphagie prononcée accompagnée de toux et de vomissements. Aucune activité péristaltique normale ne fut rencontrée en réponse à une déglutition. Les seules contractions enregistrées sont simultanées et sans séquence temporelle.

DISCUSSION

Dès 1957, Cameron Haight (4) décrit une absence de péristaltisme en bas de l'anastomose œsophagienne chez les patients ayant survécu à une correction chirurgicale d'atrésie de l'œsophage associée à une fistule trachéo-œsophagienne.

En 1961, Kirkpatrick, Cresson et Pilling, (5) en se servant de la cinéfluorographie, démontrent des phénomènes semblables au niveau de l'œsophage inférieur et suggèrent que ces changements peuvent être causés par une déficience vagale soit congénitale soit acquise au moment de l'intervention chirurgicale. Carveth, Schlegel, Code et Ellis en janvier 1962 (1), expérimentant sur des chiens, ont montré qu'après une vagotomie cervicale bilatérale le temps d'évacuation de l'esophage est très prolongé et qu'apparaissent dans les 4/5 inférieur de l'œsophage des contractions segmentaires, localisées sans aucune force propulsive. En 1964, Desjardins, Stephens et Moes (3) confirment la présence d'une activité motrice anormale de l'œsophage chez ces patients, suggérant que les complications les plus fréquemment rencontrées, les infections respiratoires et la dysphagie, sont causées par cette altération dans l'activité physiologique de l'œsophage. La vague péristaltique propulsive est remplacée par un spasme localisé de la musculature œsophagienne imprégnant au bol alimentaire un mouvement de va et vient le projetant fréquemment jusqu'au niveau du pharynx.

Afin de démontrer qu'une déficience vagale est responsable de l'activité motrice anormale de l'œsophage et que cette déficience vagale est provoquée par le traumatisme chirurgical au moment de l'intervention, le comportement de la contraction œsophagienne fut donc étudié par nous après résection œsophagienne, myomectomie, dissection complète de l'œsophage et vagotomie. Ces manœuvres chirurgicales reproduisent dans leurs grandes lignes les conditions rencontrées lors de la correction d'une atrésie de l'œsophage.

Les plus grands changements furent observés après la vagotomie cervicale et après résection des branches œsophagiennes du vague. La vague péristaltique primaire disparaît alors complètement. Les seules contractions œsophagiennes présentes ne possèdent aucun pouvoir de propulsion efficace. Elles sont de type segmentaire, localisé et spasmodique. Elles apparaissent lorsque l'influence régulatrice du vague sur l'œsophage est interrompu.

Cliniquement nos animaux ont présenté des signes de dysphagie et de broncho-pneumonie d'aspiration, car l'absence de péristaltisme œsophagien efficace produit une obstruction physiologique causant la rétention des substances alimentaires dans l'œsophage. Après résection d'un segment de l'œsophage et après myomectomie circulaire, le péristaltisme normal de l'œsophage est conservé. Aucun signe clinique de dysphagie ou de troubles respiratoires n'apparaît alors.

Une simple interruption de l'influx nerveux dans la paroi de l'œsophage ou la présence d'une sténose plus ou moins prononcée au niveau de l'anastomose ne reproduit donc pas le syndrome clinique ni les changements dans la motilité œsophagienne. Seule une interruption vagale au niveau de l'œsophage imite le syndrome clinique et les changements pathologiques de la motilité œsophagienne que l'on observe après correction chirurgicale d'une atrésie. Au niveau des 2/3 inférieur, l'innervation est fourni par des branches segmentaires du nerf vague. Une interruption localisée de ces branches segmentaires, produit des changements localisés de la contraction musculaire.

Des spasmes musculaires localisés, inordonnés et de caractère répétitifs apparaissent à ce niveau, produisant ainsi une obstruction physiologique. Une interruption totale du nerf vague confirme par ailleurs ces observations en reproduisant ces changements sur tout le territoire innervé sans que la paroi de l'œsophage n'ait été disséquée.

CONCLUSION

La dissection de l'œsophage effectuée lors de la correction d'une atrésie afin d'obtenir une anastomose bout à bout semble donc responsable de l'anomalie de la contraction œsophagienne par l'interruption des branches segmentaires du vague

qu'elle provoque à ce niveau. Cette anomalie de la contraction œsophagienne, soit l'absence de péristaltisme et l'apparition d'ondes segmentaires et spasmodiques, serait également responsable de la dysphagie et des infections respiratoires rencontrés après la correction chirurgicale d'une atrésie de l'œsophage.

Résumé

L'étude à long terme du traitement de l'atrésie congénitale de l'œsophage a démontré qu'il existait une anomalie dans l'activité physiologique de l'œsophage reconstruit. Chez ces patients aucun péristaltisme normal n'existe en bas de l'anastomose. Cette étude est présentée afin de démontrer l'effet du traumatisme chirurgical sur la fonction de l'œsophage. Des conditions cliniques analogues sont reproduites expérimentalement chez des animaux. Les changements dans l'activité motrice de l'œsophage sont mesurés par manométrie avant et après 1) résection œsophagienne avec anastomose bout à bout, 2) myomectomie, 3) dissection complète de l'œsophage, 4) vagotomie.

Par la suppression des branches œsophagiennes du nerf vague, une perte de péristaltisme et l'apparition d'ondes segmentaires ont été observées. Ces observations suggèrent fortement qu'une interruption vagale causée par le traumatisme chirurgical au moment de la correction est responsable de l'anomalie observée.

Summary

In a recent publication, an alteration in the physiological activity of the reconstructed esophagus was described following the surgical treatment of congenital esophageal atresia associated with a tracheo-esophageal fistula. No peristaltic activity was present below the anastomosis.

The present experimental study was undertaken to study the effects of surgical trauma on esophageal function. Animals were prepared as analogues of clinical conditions changes in the motor action of the esophagus were determined by manometry before and after resection of a segment of the esophagus and esophageal anastomosis, myomectomy, dissection of the esophagus and vagotomy.

Spastic localised contractions of the esophagus were observed after interruption of the esophageal branches of the vagus nerve. These observations suggest strongly that the trauma of surgery is responsible for the alteration of the function of the reconstructed esophagus as seen in children with esophageal atresia.

BIBLIOGRAPHIE

1. CARVETH, S. W.; SCHLEGEL, F. F.; CODE, C. F. et ELLIS, F. B. Jr.: Esophageal Motility after Vagotomy, Phrenicotomy, Myotomy and Myomectomy in Dogs. *Surg. Gynec. Obstet.*, **114**: 31-42, 1962.

2. CLATWORTHY, W. H., Jr.: Esophageal Atresia: Importance of Early Diagnosis and Adequate Treatment Illustrated by a Series of Patients. *Pediatrics*, **16**: 122, 1955.

3. DESJARDINS, J. G.; STEPHENS, C. A. et MOES, C. A. F.: Results of Surgical Treatment of Congenital Tracheo-esophageal Fistula, with a Note on Cine-Fluorographic Findings. *Ann. Surg.*, **160**: 141, 1964.

4. HAIGHT, C.: Some observations in Esophageal Atresia and Tracheo-esophageal Fistulas of Congenital Origin. *J. Thor. Surg.*, **34**: 141, 1957.

5. KIRKPATRICK, J. A.; CRESSON, S. L. et PILLING, C. P., IV: The Motor Activity of the Esophagus in Association with Esophageal Atresia and Tracheo-esophageal Fistula. *Am. J. Roentgenology and Radium Therapy*, **86**: 884, 1961.

6. MORISSON, L. E.: Experience with Dilatation of the Esophagus Following Surgery for Esophageal Atresia. *Am. Otol. Rhinol.*, **68**: 580, 1959.

7. PETIT, F.; GUENDET, A.; BORDO, J. et DAVID, G.: Le traitement de l'Atrésie Congénitale de l'Oesophage: Les résultats de l'anastomose œsophagienne. *Pediatric*, **14**: 593, 1959.

8. REHDEIN, F. et YANAGISWA, F.: Complications after operation for Esophageal Atresia. *Arch. Dis. Child.*, **34**: 24, 1959.

9. SHAW, B. R. et PAULSO, D. C.: Congenital Anomalies of the Esophagus. *Am. J. Surg.*, **93**: 196, 1957.

10. SHEPARD, R.; FEEN, S. et SIEBER, W. E.: Evaluation of Esophageal Function in Postoperative Esophageal Atresia and Tracheo-esophageal Fistula. (in press).

CAPTATION ENDOCAVITAIRE DES POTENTIELS AURICULAIRES À L'AIDE D'UN CATHÉTER BIPOLAIRE [1]

Pierre GRONDIN, Gilles LEPAGE, Aydin KARAMEHMETOGLU,
Yves CASTONGUAY et Claude MEERE

INTRODUCTION

Les malades porteurs d'un bloc auriculo-ventriculaire symptomatique requièrent l'implantation d'un pacemaker. Ces gens sont habituellement dans leur 7e ou 8e décade et leurs fonctions respiratoires, rénales et cardiaques sont souvent très limitées. La morbidité de l'acte chirurgical est nettement réduite si une thoracotomie peut être évitée. Dans ce but précis un pacemaker dont le corps principal est relié à un cathéter a été réalisé par la Compagnie Medtronic. L'implantation de cet appareil se fait par une petite incision cutanée sous-claviculaire. On glisse alors par une veine superficielle (habituellement une tributaire de la jugulaire) le cathéter électrode jusque dans la cavité ventriculaire droite. Ensuite on enfouit le corps principal de l'appareil sous la peau. Cette intervention mineure permet une stimulation myocardique à long terme et évite les accidents graves de la maladie de Stokes-Adams.

Cependant l'appareil en usage à l'heure actuelle ne stimule les ventricules qu'à rythme fixe et prédéterminé (60-70/min). Un nombre imposant d'auteurs (2 à 7), admettent maintenant la supériorité de la stimulation synchronisée sur la stimulation à rythme fixe. Le synchronisme auriculo-ventriculaire permet en effet au débit cardiaque de s'adapter aux besoins de l'organisme en cas de stress, de maladie, d'efforts physiques ou de toute perturbation de la physiologie. De plus, la stimulation à rythme fixe présente des dangers qu'il ne faut pas minimiser. Ceux-ci consistent surtout dans la production de rythmes compétitifs et de contractions simultanées (Cannon waves). La compétition entre le rythme cardiaque autonome et le rythme du pacemaker qui survient lorsqu'il n'y a pas de synchronisme peut dans certaines circonstances constituer un danger de fibrillation ventriculaire (4). On a de plus décrit la production de contractions simultanées de l'oreillette et du ventricule (Cannon waves) qui diminue de façon importante le débit cardiaque.

A date plusieurs méthodes ont été expérimentées afin d'obtenir une stimulation synchrone par voie trans-veineuse et ainsi éviter une chirurgie avec thoracotomie. Les Suédois, Johansson et Lagergren (5), à l'aide du médiastinoscope, par approche rétrosternale, placèrent une électrode sensitive en contact avec l'oreillette. Effert et Sykosch (3) utilisèrent un cathéter électrode unipolaire par voie trans-veineuse pour capter les ondes P. Ces deux méthodes ont des limitations importantes. L'utilisation du médiastinoscope d'une part comporte une morbidité non négligeable et l'application de l'électrode se faisant un peu à l'aveugle, n'a pas permis des stimulations synchrones fiables et à long terme. D'autre part, l'expérience d'Effert et de Sykosch avec le cathéter unipolaire a montré que dans 195 des 771 ondes P mesurées le voltage enregistré était inférieur à 0.8 mV. Ces mesures effectuées chez 23 patients ont établi qu'au moins ⅓ des ondes P enregistrées étaient incapables de déclencher le synchronisme du stimulateur en raison de leur voltage insuffisant. En effet, les pacemakers synchrones en usage présentement exigent une onde auriculaire d'au moins 1 mV pour déclencher le stimulus ventriculaire.

Dans le but d'obtenir par voie endocavitaire, des ondes auriculaires d'amplitude suffisante pour déclencher le synchronisme des stimulateurs synchrones, nous avons expérimenté un cathéter sensitif bipolaire. Nous présentons aujourd'hui les résultats préliminaires de cette captation endocavitaire des potentiels auriculaires chez l'humain et le chien.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

A) *Expérimentation animale*

Nous avons mesuré le voltage de l'onde P chez 9 chiens, sous narcose (Penthobarbital — 25 à 30 mg/kilo) avec ventilation endo-trachéale au moyen d'un respirateur à pression positive (Medtronic, modèle No 2001).

Après dissection, un cathéter électrode bipolaire standard fut introduit par la veine jugulaire droite. Les électrodes se trouvent l'une au bout du cathéter, et l'autre à 10 mm en amont.

Des enregistrements furent réalisés avec ces électrodes à différents niveaux dans l'oreillette droite et les veines caves. La position du cathéter fut contrôlée par palpation au cours

[1] Projet réalisé avec le concours de la Fondation Jean-Louis Lévesque dans le Département de Chirurgie Expérimentale de l'Institut de Cardiologie de Montréal et par la subvention 604-7-511 du Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, en vertu des ententes fédérales et provinciales.

d'une thoracotomie effectuée dans le 4e espace droit. L'enregistrement graphique fut obtenu par un appareil Sanborn à deux canaux. Les potentiels intra-cavitaires furent enregistrés au moyen de la dérivation CL. L'électrode distale, située au bout du cathéter, fut connectée à la branche bras gauche (LA) du câble et l'électrode proximale à la branche thorax (c). La dérivation standard D2 fut employée simultanément comme contrôle. Une standardisation fut répétée avant chaque prise de tracé. Chaque série de mesures de l'amplitude de l'onde P fut effectuée pendant au moins deux cycles respiratoires afin d'en évaluer les fluctuations.

B) *Évaluation de l'amplitude de l'onde P chez l'humain*

Au cours du cathétérisme du cœur droit chez 5 patients, on mesura l'amplitude de l'onde P par la même technique. La position du cathéter fut contrôlée par fluoroscopie. A l'oscilloscope, nous avons noté des ondes P de plus grand voltage que celles enregistrées simultanément par méthode graphique. Le stylet inscripteur était incapable de suivre les déflexions aiguës notées sur l'oscilloscope.

RÉSULTATS

A) *Dans les expériences sur les chiens*

CAPTATION DES POTENTIELS AURICULAIRES PAR CATHÉTER-ÉLECTRODE BIPOLAIRE

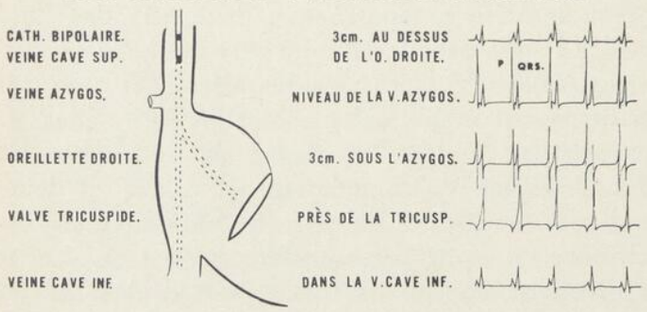


Fig. 1

Lorsque l'électrode se trouve dans la veine cave supérieure, à plus de 3 cm de l'oreillette droite, les déflexions QRS et P sont très petites. Un centimètre plus bas, le tracé est similaire à celui obtenu simultanément en dérivation D-2. Lorsque le bout du cathéter arrive au niveau de la veine azygos, l'amplitude de l'onde P augmente subitement sans que l'on puisse noter des changements significatifs dans l'amplitude QRS. Les ondes P enregistrées dans cette position sont de deux à cinq fois plus grandes que les complexes QRS (Fig. 2). Ce rapport des ondes P/QRS reste identique en introduisant le cathéter sur une distance de 2.5 cm. A ce niveau l'amplitude du QRS augmente et l'amplitude des ondes P reste identique. Cependant les deux déflexions deviennent diphasiques. En arrivant près de la valve tricuspide, les complexes QRS deviennent positifs et ont une amplitude plus grande que les ondes P alors diphasiques ou inversées. Si le cathéter électrode est poussé dans la veine cave inférieure, le tracé devient à nouveau similaire au contrôle D-2, dans lequel le voltage est plus petit.

Afin de démontrer l'exactitude de nos lectures, le cathéter fut retiré et replacé 5 fois dans la meilleure position i.e. avec l'électrode distale au niveau ou légèrement sous la jonction de l'oreillette avec la veine cave supérieure, l'électrode proximale étant 10 mm au-dessus. Un total de 987 lectures fut exécuté.

La plus grande amplitude enregistrée dépassait les 55 mm. Comme on le voit dans la Figure 3,

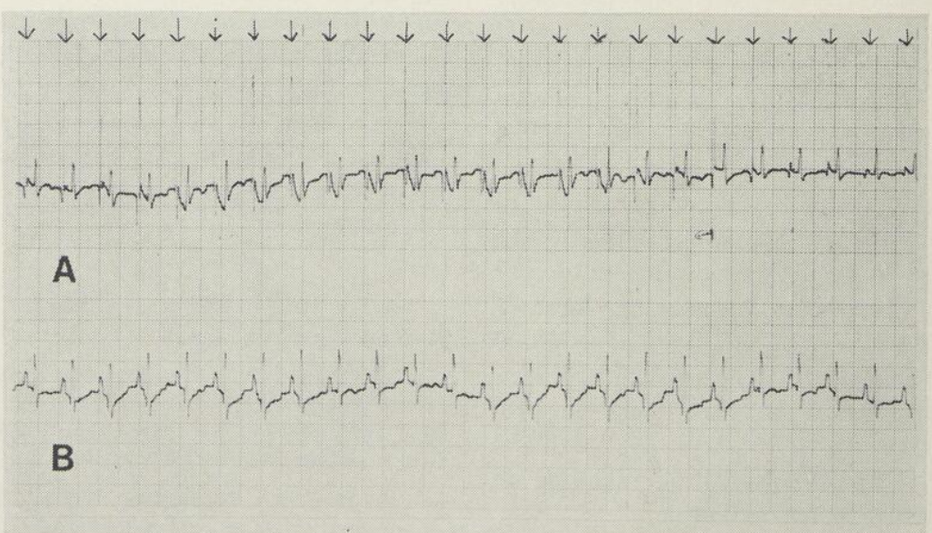


Fig. 2 — a) Tracé obtenu par cathéter électrode bipolaire situé dans l'oreillette droite. Les ondes P sont indiquées par les flèches supérieures. A la fin du tracé (flèche inférieure) l'on constate une diminution importante de l'onde P au moment du retrait du cathéter dans la veine cave supérieure. — b) Contrôle en D2.

B) *Mesures chez l'humain*

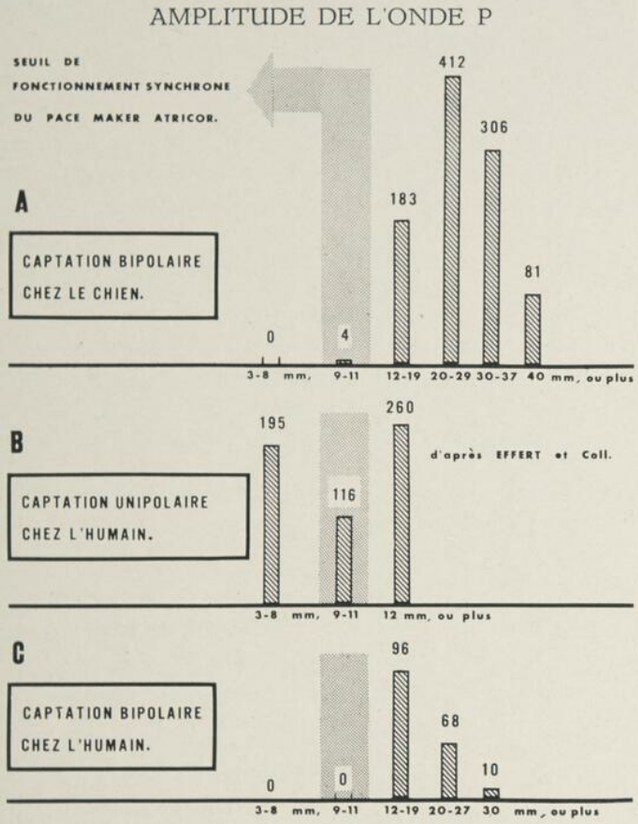


Fig. 3

partie A, 80% des mesures de l'onde P atteignaient 2 mV (20 mm). En aucun cas l'onde P enregistrée dans cette position ne fut inférieure à 10 mm.

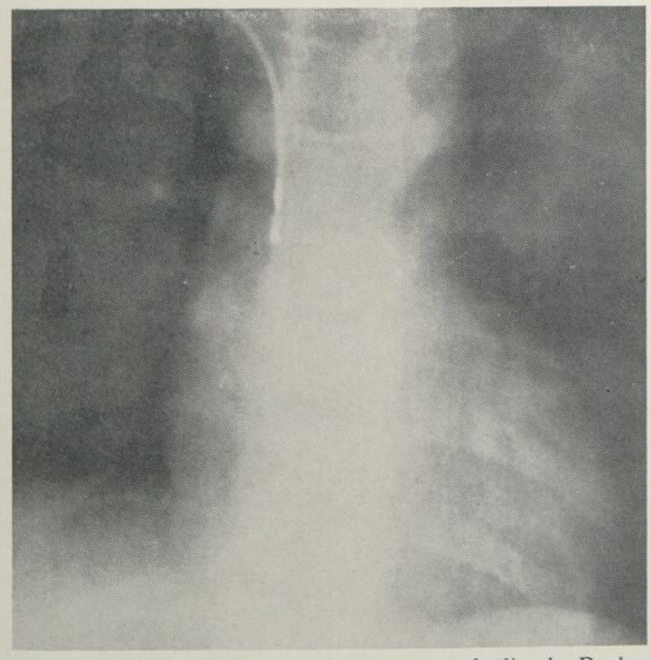


Fig. 4 — Position optimale de captation de l'onde P chez l'humain. Le cliché radiographique montre la présence du cathéter électrode bipolaire à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette.

Les amplitudes enregistrées au moyen d'un stylet à inscription directe variaient, dans la position optimale (Fig. 4) entre 12 et 30 mm et ce dans 174 lectures. Nous insistons sur le fait qu'au contrôle oscilloscopique les amplitudes notées étaient supérieures à celles du tracé.

DISCUSSION ET COROLLAIRES

La plupart des auteurs en électrocardiographie intracardiaque (3, 7, 8) ont étudié la configuration et l'amplitude des complexes auriculaires à l'aide d'une électrode unipolaire. Il est accepté maintenant que l'onde d'activation auriculaire s'étend en rayonnant à partir du nœud sino-auriculaire vers la musculature de l'oreillette. Le vecteur moyen et généralement maximal de la dépolarisation auriculaire pointe vers le bas de droite à gauche et est normalement situé entre + 30 et + 70 degrés dans le plan frontal (2, 5, 6).

La plus grande amplitude des ondes P par mesure endocavitaire d'après les travaux de Levine et ses collaborateurs, fut enregistrée lorsque l'électrode unipolaire est située dans la portion moyenne de l'oreillette droite. Dans leurs enregistrements l'onde R a (onde P positive) variait entre 0.2 et 2 mV et l'onde S a (onde P négative) entre 0.7 et 22 mV.

Plus récemment (1965) Effert et ses associés (3) ont enregistré, toujours à l'aide d'un cathéter unipolaire, les ondes P chez 23 humains. Leurs résultats furent superposables car 33% des ondes mesurées avaient un voltage inférieur à 0.8 mV (Fig. 2, B).

En contraste, lorsqu'un cathéter électrode bipolaire est utilisé les ondes P obtenues sont de façon constante d'un voltage plus important. En effet, dans nos mesures chez l'animal et chez l'humain elles furent toujours supérieures à 1 mV (10 mm) et atteignaient parfois 5.5 mV (55 mm). De plus les potentiels auriculaires captés par le cathéter électrode bi-polaire dans cette région sont peu modifiés par les mouvements respiratoires ou par le déplacement du cathéter sur une distance n'excédant pas 2.5 cm.

Les ondes P obtenues nous semblaient suffisantes pour déclencher le synchronisme des pacemakers en usage et permettre un pacing ventriculaire plus physiologique.

Encouragés par ces résultats, nous avons fait construire un cathéter électrode spécial à la fois sensitif et moteur à trois poles. L'électrode distale est motrice et les 2 électrodes proximales sont sensitives.

L'électrode motrice placée dans le ventricule sert à transmettre les chiquenaudes électriques du pacemaker alors que les électrodes sensitives sont placées dans l'oreillette droite et servent à capter les ondes auriculaires de la façon décrite par le cathéter bipolaire de nos expériences.

Ce cathéter spécial relié au pacemaker à onde P (Atricor) a permis à date de stimuler par voie trans-veineuse et de façon synchrone plusieurs animaux pendant plus de cinq semaines.

Ces travaux feront le sujet d'une communication ultérieure.

Résumé

Il est actuellement possible d'implanter par voie transveineuse un pacemaker sans recourir à une thoracotomie. Cette stimulation électrique transveineuse à long terme n'est cependant pas synchrone. A la recherche d'une méthode qui permettrait de synchroniser cette stimulation transveineuse, nous avons expérimenté l'usage d'un cathéter sensitif bipolaire. Lorsque ce cathéter est positionné à la jonction entre l'oreillette droite et la veine cave supérieure avec des déplacements possibles vers le bas allant jusqu'a 2.5 cm, nous avons obtenu de façon constante sur 1,161 lectures, des différences de potentiels toujours supérieures au minimum requis par les pacemakers synchrones, soit de 1 mV.

Ces résultats nous ont fait construire un cathéter spécial pour cette stimulation synchrone trans-veineuse dont les résultats préliminaires très encourageants feront le sujet d'une prochaine communication. S'il est possible d'obtenir cette stimulation synchrone par voie trans-veineuse, nous pourrons offrir aux malades atteints d'un bloc auriculo-ventriculaire complet, la meilleure forme de stimulation avec la morbidité la plus basse.

Summary

Transvenous implantation of a permanent pacemaker is now possible without the need for thoracotomy. This electrical stimulation however is not synchronized on the auricular contractions and does not have the advantages of synchronous pacing. In search of a reliable method for transvenous synchronized pacing, we have experimented the use of a bipolar sensitive electrode catheter. The ideal position for maximum intra-auricular pick-up of the P wave is located at the junction of the right atrium and the superior vena cava. A total of 1161 readings were done in 9 animals and 5 humans using this method. All the P waves obtained by this intra-auricular electrode were constantly superior in voltage to 1 mV which is required by the P wave or synchronous pacemakers.

BIBLIOGRAPHIE

1. CENTERS, S.; NATHAN, D.; WU, C. Y. et DUQUE,D.: Two years of clinical experience with the synchronous pacer. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, **48**: 513, 1964.
2. DICKERSON, R. B. et CARIS, R. N.: Supplemental value of the intracavitary electrocardiograph in cardiac catheterization. *Circulation*, **20**: 928, 1959.
3. EFFERT, S. et SYKOSCH, J.: Presented at the graduate symposium "Electrical control of cardiac activity". Buffalo, mai 1965.
4. GRONDIN, P.; LEPAGE, G.; GUIGNARD, J. et KARAMEHMETOGLU, A.: Evaluation of cardiac drugs in the presence of an electrical pacemaker. *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.*, **48**: 941, 1964.
5. JOHANSSON, L. et LAGERGREN, H.: Presented at the graduate symposium "Electrical control of cardiac activity". Buffalo, mai 1965.
6. KOSSMANN, C. E.; BEGGER, A. P.; RADER, B.; BRUMLIK, J.; BRILLER, S. A. et DONNELLY, J. H.: Intracardiac and intravascular potentials resulting from electrical activity of the normal human heart. *Circulation*, **2**: 10, 1950.
7. LENEGRE, J. et MAURICE, P.: La dérivation directe, intracavitaire des courants électriques de l'oreillette et du venricule droits. *Paris Méd.*, **35**: 3, 1945.
8. LEVINE, H. D.; HELLEMS, H. K.; WITTENBORG, M. H. et DEXTER, L.: Studies in intracardiac electrocardiography in man: The potential variations in the right atrium. *Amer. Heart J.*, **37**: 46, 1949.
9. SCHWEDEL, J. B. et ESCHER, D. J. W.: Transvenous electrical stimulation of the heart. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **111**: 972, 1964.

FONCTIONS ENDOCRINES DU PLACENTA

Marjolaine LAURIN-JOLY [1] et Édouard BOLTÉ [2]

"Le placenta se distingue par sa grande versatilité fonctionnelle et possède une multiplicité d'activités enzymatiques. En plus de concentrer dans le plasma fétal des substances biologiquement essentielles telles que les acides aminés, les vitamines, les phosphates, le fructose, etc. à un niveau plus élevé que dans le sang maternel, le placenta fait la synthèse de plusieurs produits. Il synthétise "de novo" des acides gras, des peptides, des protéines, des acides nucléiques à partir de l'acétate et possède un cycle glycolytique, un cycle des pentoses et un cycle de Krebs" (1).

Depuis que Halban (2) en 1905 a démontré que l'ovariectomie bilatérale pratiquée au début de la grossesse n'intervenait pas dans la progression de la gestation chez la femme, on a conclu que les changements hormonaux importants se produisant pendant la grossesse humaine étaient dus à un nouvel organe endocrinien, le placenta. Le placenta humain occupe une position unique comme glande endocrine durant la grossesse. Il contribue à la production d'hormones peptidiques: la gonadotrophine chorionique, hormone connue depuis longtemps et le complexe hormone de croissance-prolactine, connu récemment. Parmi les hormones stéroïdiennes produites, distinguons les stéroïdes à 21 carbones (C_{21}) telle que la progestérone, les stéroïdes à 19 carbones (C_{19}) tels les androgènes et les stéroïdes à 18 carbones (C_{18}), les estrogènes. A date, il est établi que le placenta est la source de progestérone et d'estrogènes. Nous discuterons de l'origine placentaire des corticoïdes et des androgènes.

D'autres activités hormonales ont été détectées dans le placenta: ACTH, TSH, relaxine, oxytocine, vasopressine, sérotonine, rénine, etc. Bien que quelque-unes de ces hormones soient produites en quantité accrue pendant la grossesse, l'évidence de leur élaboration placentaire est insatisfaisante. Certaines hormones sont produites par le fétus et leur concentration placentaire élevée peut refléter une production fétale (1).

I — GONADOTROPHINE CHORIONIQUE

Il est maintenant reconnu que cette hormone est un produit placentaire. Les principales preuves à cet effet sont (3):

1° — La présence de gonadotrophines chorioniques dans les tissus et les liquides de l'organisme est invariablement associée à la présence de tissu chorionique. Par exemple, les gonadotrophines chorioniques disparaissent rapidement du sang et de l'urine après l'exérèse du placenta, mais continuent à être excrétées après mortalité fétale intra-utérine ou si des éléments chorioniques sont retenus après avortement incomplet ou dans les cas de môle hydatiforme.

[1] "Fellow" du Conseil des Recherches Médicales 1965-66.

[2] "Scholar" du Conseil des Recherches Médicales 1964-67. Assistant professeur, Département de Physiologie, Université de Montréal. Département de Médecine, Service d'Endocrinologie, Hôtel-Dieu, Montréal.

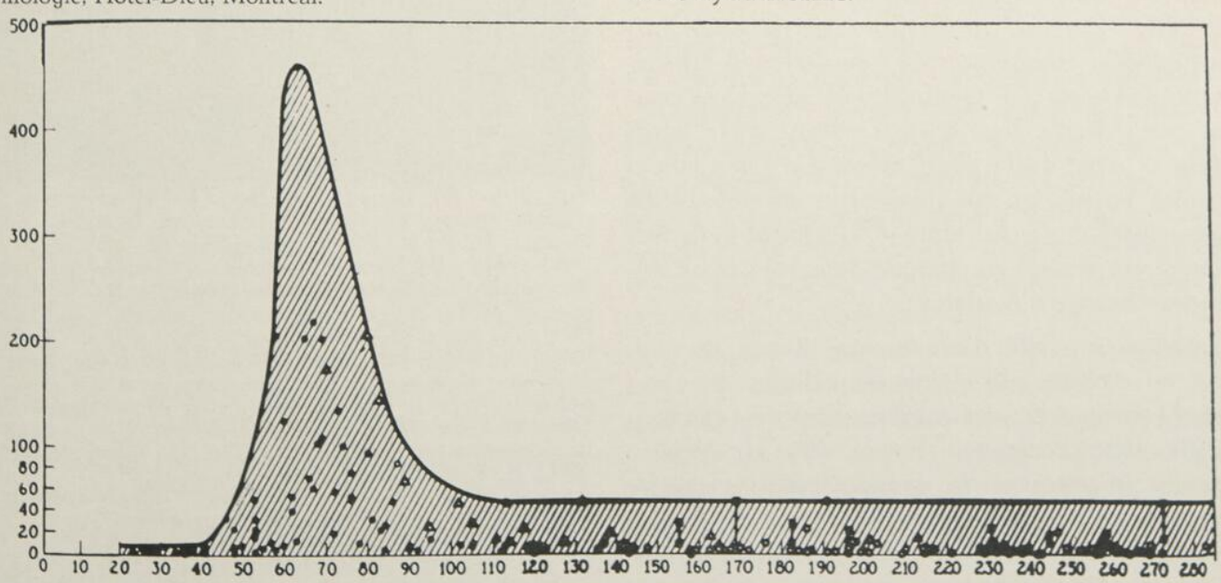


Fig. 1 — Concentration de la gonadotrophine chorionique humaine dans l'urine pendant la grossesse humaine normale. *En abcisse*: jours après le premier jour de la dernière menstruation. *En ordonnée*: unités internationales x 10^3 par 24 heures (urine). — Tirée de Albert et Berkson J. Clin. Endo. 11:805, 1951.

2° — Chez les femmes enceintes hypophysectomisées, l'excrétion des gonadotrophines chorioniques est normale. De plus, les propriétés physicochimiques et biologiques des gonadotrophines chorioniques sont différentes de celles des gonadotrophines hypophysaires.

3° — Dans les cas d'implantation de villosités chorioniques humaines dans la chambre antérieure de l'œil de lapin, la greffe a survécu et les ovaires du lapin ont montré les changements typiques qui se produisent après administration d'urine gravidique.

4° — La production des gonadotrophines chorioniques a été rapportée dans des perfusions placentaires et des cultures de tissus chorioniques obtenus de placenta.

L'excrétion urinaire des gonadotrophines chorioniques atteint un maximum dans le premier trimestre. C'est l'excrétion urinaire accrue des gonadotrophines chorioniques qui est le principe de base du test de grossesse, qu'il soit fait par méthode immunologique ou biologique.

Cette hormone a une activité type LH et non FSH. Son rôle dans la grossesse consiste à maintenir le corps jaune au début de la gestation, celui-ci étant important dans les premiers mois de la grossesse humaine. Selon Troen (4) et Cedard (5) la gonadotrophine chorionique aurait aussi un rôle dans la stéroïdogénèse placentaire puisque lors de perfusions placentaires "in vitro", la gonadotrophine chorionique a favorisé la transformation d'estradiol en estriol. Toutefois, ce rôle de la gonadotrophine chorionique n'a pu être démontré au cours de perfusions placentaires "in vivo" (6). Une utilisation pratique de cette hormone dans la stimulation de l'ovulation a été démontrée d'abord par Gemzell (7) et plus récemment par Vande Wiele et Turksoy (8); après traitement avec de la FSH extraite d'urine ménopausique, l'ovulation est induite par administration de gonadotrophine chorionique. Aujourd'hui, cette hormone est utilisée en clinique dans les cas de stérilité par absence d'ovulation.

Quant à son site d'origine au niveau du placenta, on croyait que c'était les cellules du cytotrophoblaste qui étaient responsables de l'élaboration de cette hormone. Pierce (9) en 1963 a démontré la présence de gonadotrophines chorioniques dans les cellules géantes du syncytiotrophoblaste par une méthode immuno-histochimique; il s'agit d'anticorps de lapin marqués à la fluorescéine qui réagissent spécifiquement avec les gonadotrophines chorioniques et neutralisent leur effet biologique.

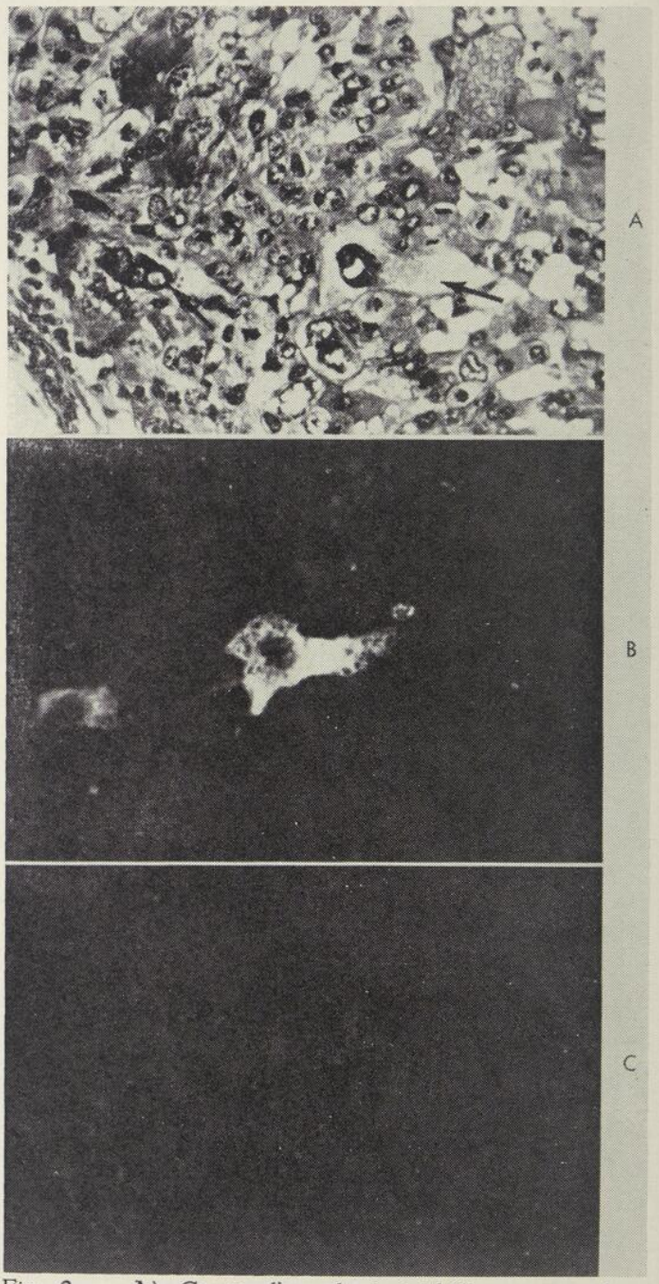


Fig. 2 — A) Coupe d'un chorio-épithéliome avec deux cellules géantes du syncytiotrophoblaste indiquées par les flèches. Toutes les autres cellules sont des cellules du cytotrophoblaste. B) Même coupe après réaction avec l'anticorps fluorescent. La fluorescence observée dans les deux cellules géantes du syncytiotrophoblaste démontre la localisation de l'hormone gonadotropique qui apparaît sous forme de gouttelettes intracytoplasmiques. C) L'absorption de l'anticorps avec une gonadotrophine chorionique avant le coloration abolit la réaction dans les cellules du syncytiotrophoblaste. Donc la fluorescence observée dans la Fig. B indique bien la localisation de l'hormone. — Tirée de Pierce et Midgley, Amer. J. Pathol. 43:153, 1963.

II — COMPLEXE HORMONE DE CROISSANCE-PROLACTINE

Kaplan (10) a mesuré dernièremnt cette hormone chorionique et l'hormone de croissance hypo-

physaire dans le sang maternel et fœtal à la fin de la grossesse. Elle a démontré que l'hormone chorionique est plus abondante chez la mère (5.6 ug/ml), que chez le fœtus (0.019 ug/ml), et qu'au contraire l'hormone hypophysaire est plus abondante chez le fœtus (33.5 mug/ml) que chez la mère (5.0 mug/ml). Donc l'hormone chorionique est sécrétée dans une seule direction, vers la circulation maternelle. Son niveau sanguin de même que son excrétion urinaire augmentent dès le début de la grossesse pour atteindre un maximum vers le deuxième trimestre, contrairement à la gonadotrophine chorionique qui présente un maximum au premier trimestre; après délivrance placentaire, sa concentration diminue rapidement.

Les changements métaboliques survenant chez la femme enceinte de type "hormone de croissance" semblent dus à l'hormone chorionique (11) plutôt qu'à l'hormone hypophysaire comme on l'avait prétendu, puisque la courbe de tolérance au glucose d'allure diabétique et la résistance relative à l'insuline persistent après hypophysectomie. Donc l'hormone chorionique présente une activité métabolique dans la grossesse et exerce son action sur la mère, possiblement sur le placenta, mais seulement indirectement sur le fœtus.

Avant de clore le chapitre sur les hormones peptidiques disons que certains auteurs (12, 13, 14) ont isolé d'abord chez la chatte puis chez la lapine un principe type rénine dans les placentas de ces animaux. Récemment De Champlain (15) démontrait une augmentation marquée de la rénine plasmatique au cours de la grossesse chez la femme, et suggérait un rôle au système rénine-angiotensine dans l'hyperaldostéronisme de la grossesse normale. Enfin la mesure simultanée de la rénine dans la veine périphérique, dans la veine utérine et dans la veine rénale chez la chienne enceinte (16) suggère que le rein maternel est la source de cette augmentation plutôt que le placenta.

III — CORTICOÏDES

Pour ce qui est des glucocorticoïdes, Troen (17) a isolé des chromogènes Porter-Silber, c'est-à-dire, des glucocorticoïdes dans le placenta; il a alors suggéré que le placenta soit la source de ces hormones. Toutefois, ces données ne concordent pas avec la clinique puisqu'on doit continuer de donner à une patiente addisonnienne sa dose de cortisone pendant sa grossesse. Donc l'élaboration placentaire de glucorticoïdes est plus que douteuse et les glucocorticoïdes isolés dans le placenta par Troen représentent probablement une accumulation hormonale dans cette masse de tissu placentaire plutôt qu'une élaboration par cet organe.

Quant aux minéralocorticoïdes, on sait qu'il y a une augmentation de la sécrétion et de l'excrétion de l'aldostérone pendant la grossesse. Toutefois chez une patiente addisonnienne, cette augmentation de l'aldostérone ne se produit pas. Donc l'aldostérone semble être formée plutôt par la surrénale que par le placenta. Il est connu que la progestérone a une action antagoniste de celle de l'aldostérone au niveau rénal et on croit que l'augmentation de celle-ci pendant la grossesse serait secondaire à l'augmentation de la progestérone. Ceci a été démontré de façon concluante par Watanabe et coll. (18) qui ont étudié le taux de sécrétion d'aldostérone dans les cas de mortalité fœtale "in utero" et qui ont montré une augmentation de ce taux après administration de progestérone.

IV — ANDROGÈNES

Disons un mot des androgènes. La synthèse d'hormones androgéniques par le placenta est fort improbable. Ryan (19) a démontré que "in vitro", le placenta ne forme pas de stéroïdes C_{19} à partir des C_{21}, ce qui fut confirmé plus tard "in vivo" (24). De plus la mesure artérioveineuse des stéroïdes neutres au niveau du cordon suggère une production fœtale plutôt que placentaire des androgènes (20). Enfin dans les cas où il y a absence de surrénale fœtale, le taux d'androgènes au niveau du cordon est bas (21). Donc, les androgènes du cordon proviennent de la surrénale fœtale et non du placenta.

V — ESTROGÈNES

Depuis plusieurs années on connaît les courbes d'excrétion urinaire des œstrogènes qui augmentent continuellement avec l'âge de la grossesse. Si on compare l'excrétion urinaire des œstrogènes durant la grossesse avec le cycle ovarien normal, il y en a cent fois plus à la 20e semaine et mille fois plus à la fin du neuvième mois. Il existe plusieurs preuves à l'effet que le placenta soit la source des œstrogènes de grossesse (3):

1° Après délivrance naturelle ou artificielle les taux urinaires diminuent rapidement.

2° L'ovariectomie bilatérale pratiquée au début de la grossesse n'altère pas les taux d'œstrogènes urinaires. Ceci indique que, du moins après les premières semaines de gestation, la contribution des ovaires aux œstrogènes est négligeable.

3° Dans les cas de maladie d'Addison, les taux urinaires d'œtrogènes ne sont pas diminués de

façon appréciable, excluant ainsi le cortex surrénalien maternel comme source importante des œstrogènes de la grossesse.

4° Les transplants de placenta humain dans la chambre antérieure de l'œil de lapine castrée ont montré des signes d'effet œstrogénique sur le tractus génital.

Quant au mode de production de ces œstrogènes, une différence caractéristique d'avec le tissu ovarien a été notée lorsque Levitz (22) tenta sans succès la synthèse placentaire de stéroïdes à partir de mévalonate et d'acétate et que plus récemment Jaffe et coll. (23, 24) ont tenté sans succès de produire une synthèse d'œtrogènes à partir du cholestérol et de la progestérone.

Par contre, d'autres auteurs ont montré que le tissu placentaire possédait une grande capacité d'aromatiser et de convertir les stéroïdes C_{19} en œstrogènes. On a donc émis la possibilité que l'aromatisation des stéroïdes C_{19} atteignant le placenta avec la circulation fœtale et maternelle soit la voie principale de synthèse des œstrogènes (6).

Meyer (25) en 1955 et Ryan (19) en 1959 ont démontré que des stéroïdes neutres tels la testostérone et la déhydroépiandrostérone sont transformés en œstrogènes lorsque incubés avec des homogénats placentaires.

D'autre part lors de récents travaux faits à Stockholm Bolté, Mancuso et Diczfalusy (6) ont rapporté que lorsqu'ils perfusent des placentas humains de 18 à 20 semaines avec des androgènes radioactifs tels que la testostérone, l'androstènédione, la déhydroépiandrostérone (DHA) et la déhydroépiandrostérone sulfate (DHAS), la majorité du matériel radioactif recouvré est de l'œstrone et de l'œstradiol. Ces résultats nous permettent de considérer le placenta de 4 mois comme une barrière métabolique limitant le passage des androgènes en transformant ceux-ci en œstrogènes. Cette barrière vaut pour les androgènes venant de la circulation fœtale et aussi maternelle puisque lorsque les mêmes auteurs ont injecté de la DHA et de la DHAS radioactives dans l'artère utérine, ils ont retrouvé les mêmes résultats, c'est-à-dire, transformation des androgènes en œstrogènes.

Il semble bien que la DHAS soit le plus important précurseur d'œtrogènes. Migeon (26), Colas (27), Simmer (20) et Eberlein (28) ont démontré que du point de vue *quantitatif* il est le principal androgène circulant dans le plasma fœtal et adulte, puisque sa concentration fœtale est de 160 ± 62.5 µg% et sa concentration maternelle est de 100 ± 52 µg%, alors qu'on sait que la concentration de la testostérone dans le sang maternel est moindre que µg%; donc la DHAS est plus élevée chez le fœtus que chez la mère. De plus le sang de l'artère ombilicale (162 ± 62.5 µg%) en contient plus que celui de la veine ombilicale (130 ± 59.5 µg%), soit une différence artérioveineuse au niveau du cordon de 31.5 µg%. C'est donc dire que le fœtus produit de la DHAS et que le placenta la capte.

Où le fœtus forme-t-il sa DHAS ? D'après les expériences de plusieurs auteurs dont Bloch (29) et Frandsen (30), la DHAS fœtale serait produite par la surrénale, plus spécifiquement au niveau de la zone fœtale du cortex. De fait chez l'humain et chez certaines espèces animales la surrénale fœtale est très large puisque son poids est à peu près égal au poids du rein fœtal. Cette hypertrophie est surtout due à une zone du cortex qui, à terme, occupe environ 80% de la zone corticale totale et qu'on appelle "fœtale" car elle dégénère rapidement après l'accouchement. Dans son étude Frandsen en 1961 a déterminé l'excrétion hormonale dans 5 cas de grossesse avec fœtus anencéphale, c'est-à-dire, avec absence d'encéphale, absence d'hypothalamus, vestige d'hypophyse antérieure et hypotrophie des surrénales aux dépens de la zone fœtale. Dans les cinq cas la seule anomalie notée a été l'excrétion basse des œstrogènes, soit le dixième d'une grossesse normale. Frandsen en a conclu à une corrélation entre l'excrétion basse des œstrogènes et l'hypotrophie des surrénales fœtales et ainsi à un rôle du cortex surrénalien fœtal dans l'élaboration des hormones œtrogéniques consistant probablement en une production de précurseurs qui sont métabolisés ailleurs en œstrogènes.

De cette différence artérioveineuse au niveau du cordon, il ressort aussi que le placenta capte la DHAS et la transforme en œstrogènes.

Bolté, Mancuso et Diczfalusy (6) ont montré récemment qu'il y a hydrolyse placentaire de la DHAS puis aromatisation et que le matériel phénolique, c'est-à-dire les œstrogènes, deviennent conjuguées après leur entrée dans le fœtus. Donc sulfurylation extensive des œstrogènes dans le fœtus et hydrolyse par le placenta des œstrogènes sulfatés par le fœtus. Lors du dernier Congrès de Mexico, Bolté (31) a confirmé la présence de sulfokinase et l'absence de sulfatase chez le fœtus par des perfusions fœtales avec de la DHA marquée au Carbone 14 et de la DHAS marquée avec le tritium; la forme conjuguée est recouvrée inchangée et la forme libre sous forme conjuguée.

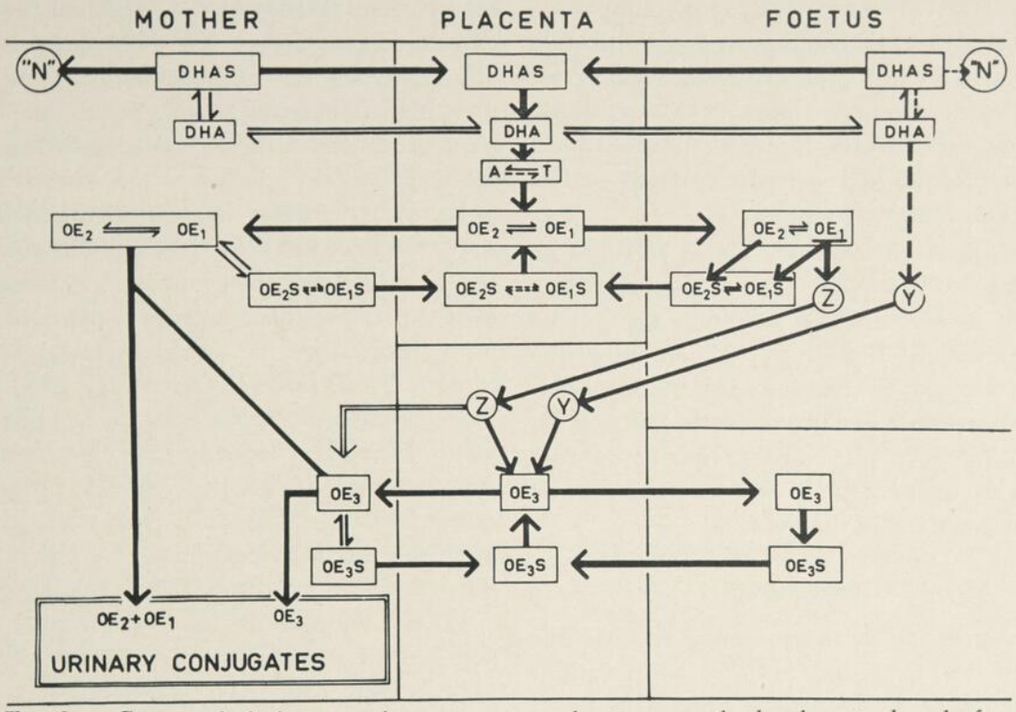


Fig. 3 — Concept de la barrière placentaire aux androgènes et rôle du placenta dans la formation de l'œstrone, l'œstradiol et l'œstriol pendant la grossesse. Les lignes hachurées indiquent des voies probables mais non prouvées. DHA signifie déhydroépiandrostérone et DHAS son sulfate. N sont des métabolites neutres, A est l'androst-4ene-3, 17 dione, T est la testostérone, OE_1, OE_2 et OE_3 sont l'œstrone, l'œstradiol et l'œstriol, le S indique leurs sulfates. Z représente un intermédiaire phénolique 16-hydroxylé formé par le fœtus à partir de l'œstrone placentaire, et Y est un métabolite neutre 16-hydroxylé formé à partir du DHAS de la circulation fœtale. — *Tiré de Bolté et al., Acta Endocrin: 45: 576, 1964.*

Quelle est la contribution relative de la DHAS maternelle et fœtale ? Des études faites à la mi-grossesse à Stockholm par les mêmes auteurs (6) qui ont injecté de la DHAS C_{14} dans la veine ombilicale et de la DHAS H_3 dans la veine antécubitale de la mère, ont montré que la DHAS de la circulation fœtoplacentaire est convertie en stéroïdes phénoliques à un taux plus élevé que la DHAS de la circulation maternelle. Ils ont aussi démontré que les DHAS maternelle et fœtale sont métabolisées différemment en ce sens que la DHAS fœtale participe plus à la formation de l'œstriol que la DHAS maternelle. Les produits d'aromatisation de la DHAS maternelle suivent le métabolisme de l'œstradiol.

Une étude faite cette fois-ci à la fin de la grossesse par Hausknecht (32) a démontré qu'au terme de la grossesse, le rôle de la surrénale maternelle est négligeable puisque la suppression de la surrénale chez deux femmes enceintes normales ne diminue pas la production d'œstrogènes.

Biosynthèse de l'œstriol

L'œstriol mérite d'être traité à part puisqu'il constitue 90% des œstrogènes de la grossesse; de plus à cause de son hydroxylation en position 16, il présente une voie biosynthétique différente de l'œstrone et de l'œstradiol.

En effet, lors des perfusions de placentas de 18 à 20 semaines sans fœtus avec des androgènes radioactifs, la testostérone, l'androstènédione, la DHA et la DHAS (6), on a recouvré de l'œstrone et de l'œstradiol mais pas d'œtriol. Par contre lorsque les mêmes auteurs injectent de la DHA et de la DHAS dans l'artère utérine au même moment de la grossesse, avec présence de fœtus, ils retrouvent de l'œstriol dans le placenta et un phénolique intermédiaire 16 hydroxylé (probablement le 16-OH œstrone) dans le fœtus. On croit donc que la 16a-hydroxylation se fait dans le fœtus et non dans le placenta. Colas (27) et Magendantz (33) renforcent cette opinion puisqu'ils ont isolé la 16a-OH DHAS dans le cordon ombilical. Est-ce que la 16a-hydroxylation se fait avant ou après aromatisation, c'est-à-dire:

1° Le placenta forme de l'œstrone et de l'œstradiol qui sont par la suite 16α-hydroxylés dans le fœtus avec formation de phénolique intermédiaire 16a-hydroxylé représenté par la lettre Z dans la figure 3.

2° La DHAS est d'abord hydroxylée par le fœtus formant un métabolite neutre 16a-hydroxylé représenté par la lettre Y, qui est ensuite aromatisé dans le placenta. Comme Colas et Magendantz ont trouvé de la 16a-OH DHAS au niveau du cordon, il semble que la 16a-hydroxylation se fait plutôt avant l'aromatisation qu'après.

Les études faites en 1964 par Colas et Bolté ne permettaient pas de vérifier si la 16a-hydroxylation se faisait au niveau de la surrénale ou du foie fœtal. Dernièrement Bolté (34) a démontré que c'est le foie fœtal qui fait cette hydroxylation puisque lorsqu'il perfuse le fœtus avec de la DHA et de la DHAS il retrouve plusieurs composés neutres 16a-hydroxylés au niveau du foie et très peu ou pratiquement pas dans la surrénale.

VI — PROGESTÉRONE

Avec la progression de la grossesse, on note une augmentation de l'excrétion urinaire de prégnandiol, le placenta serait la source principale de la progestérone pendant la grossesse. Il y a plusieurs évidences à l'effet que le placenta soit l'organe élaborateur de la progestérone:

1° L'excrétion urinaire du prégnandiol augmente avec la grossesse et diminue rapidement après l'accouchement ou après l'exérèse chirurgicale du placenta.

2° L'excrétion du prégnandiol reste normale chez les femmes surrénalectomisées ou atteintes de la maladie d'Addison; ceci exclut la surrénale maternelle.

3° L'ovariectomie bilatérale ou l'exérèse du corps jaune dès les premières semaines de la grossesse n'interfère pas avec l'excrétion de prégnandiol, ceci exclut l'ovaire maternel et le corps jaune.

4° Dans certains cas de mort fœtale intra-utérine l'excrétion de prégnandiol continue à augmenter avec la grossesse; ceci exclut le fœtus et l'intégrité de la circulation fœtale.

5° La progestérone a été identifiée dans des extraits de tissu placentaire et dans un chorio-épithéliome.

Avant d'aborder la voie de biosynthèse de la progestérone, ouvrons une parenthèse pour faire une analogie entre l'ovaire et le placenta. Dans les études "in vitro" il a été démontré que l'ovaire peut à partir de l'acétate, du cholestérol ou de la progestérone synthétiser des stéroïdes C_{21}, C_{19} et C_{18}. Dans les études "in vitro" avec le placenta on a démontré qu'aucune transformation se produit à partir de l'acétate. Toutefois à partir du cholestérol on peut retrouver des stéroïdes C_{21} mais non des stéroïdes C_{19} et C_{18}. La transformation des stéroïdes C_{21} en C_{18} et C_{19} n'est pas non plus possible. Alors "in vivo", est-ce que le placenta peut produire ces mêmes réactions comme l'ovaire le fait ?

En vue d'étudier la voie de biosynthèse de la progestérone, Jaffe (24) et collaborateurs ont rapporté que le placenta humain à mi-terme, perfusé avec du cholestérol marqué utilise ce cholestérol pour former de la prégnénolone. D'autre part lorsque Pion, Jaffe et Diczfalusy (35) ont perfusé le placenta à mi-terme avec de la prégnénolone et de la 17a-OH prégnénolone, ils retrouvent de la progestérone et de la 17a-OH progestérone en quantité importante. On peut donc croire que la synthèse de la progestérone à partir du cholestérol circulant est possible dans le placenta.

Quant au rôle de la progestérone, en plus de son activité progestative, est-ce que cette hormone peut à son tour être un précurseur significatif d'autres hormones, soit au niveau du fœtus, soit au niveau du placenta ? Bird et Wilson (36) ont rapporté que le fœtus humain non viable métabolise la progestérone. Par exemple, lorsqu'un fœtus est perfusé avec de la progestérone marquée au C_{14} ils isolent de la surrénale les corticoïdes suivants: l'hydrocortisone, la désoxycorticostérone sulfate et la corticostérone sulfate. Donc la progestérone placentaire peut servir de précurseur aux corticostéroïdes du fœtus, alors que la surrénale fœtale est incapable de synthétiser la progestérone par absence d'une enzyme importante, la 3b-ol déhydrogénase (37).

Au niveau du placenta, est-ce que la progestérone peut être un précurseur des œstrogènes ? Jaffe et collaborateurs (24), utilisant plusieurs techniques expérimentales (perfusion de placenta in situ, injection dans l'unité fœto-placentaire intacte par la veine ombilicale, administration à long terme dans le sac amniotique ou la veine antécubitale de la mère) donc toutes des techniques "in vivo" reproduisant bien les conditions physiologiques, ces auteurs n'ont retrouvé que très peu ou pas d'œtrone, d'œstradiol et d'œstriol radioactives dans le placenta, les tissus fœtaux et l'urine de la mère à partir de la progestérone administrée. Donc du point de vue quantitatif la progestérone n'est pas un précurseur important des œstrogènes placentaires.

CONCLUSION

L'étude des fonctions endocrines du placenta démontre que cet organe complexe dans la variété

des hormones sécrétées a cependant une capacité limitée dans sa biosynthèse. Ainsi il ne produit que quelques-unes des hormones du lobe antérieur de l'hypophyse et encore sont-elles différentes de leurs homologues au point de vue immunologique. En outre il ne synthétise pas à vrai dire les hormones stéroïdiennes, mais se limite à transformer des précurseurs apportés par la circulation maternelle et fœtale.

Résumé

Les fonctions endocrines du placenta ont été revues en détail à la lumière de travaux récents. La sécrétion placentaire de gonadotrophine chorionique et d'un complexe hormone de croissance-prolactine est bien établie et se fait presque exclusivement dans la circulation maternelle. Le placenta sécrète de la progestérone, l'œstrone, l'œstradiol et l'œstriol. Les voies de biosynthèse de ces composés diffèrent de la synthèse ovarienne en utilisant des précurseurs présents dans les circulations maternelle et fœtale. La synthèse de l'œstriol implique une intégrité des fonctions surrénalienne et hépatique du fœtus.

Summary

A detailed survey has been made of the endocrine functions of the placenta in the light of recent publications. The placenta secretes almost exclusively in the maternal circulation the well known chorionic gonadotropin and a new complex called growth hormone-prolactin. The secretion of progesterone, estrone, estradiol and estriol although well recognized for many years involves biosynthetic pathways different from those prevailing in the ovary. The production of estriol in pregnancy is directly related to the intimate interrelation between the adrenal and the liver in the fœtus.

BIBLIOGRAPHIE

1. DICZFALUSY, E.: 4e Congrès Mondial de Gynécologie et d'Obstétrique, Argentine 18-26 sept. 1964.
2. HALBAN, J.: *Arch. Gynäk.*, **75**: 426, 1905.
3. DICZFALUSY, E. et TROEN, P.: *Vitamins and Hormones*, **19**: 1961.
4. TROEN, P.:*J. Clin. End. Met.*, **21**: 895, 1961.
5. GEDARD, L.; YANNOTTI, S. et VARANGOT, J.: *C.R. Soc. Biol.* (Paris), **155**: 458, 1961.
6. BOLTE, E.; MANCUSO, S. et DICZFALUSY, E.: *Acta Endocr.*, **45**: 535-599, 1964.
7. GEMZELL, C. A.; DICZFALUSY, E. et GELLINGER, K. G.: *J. Clin. End. Met.*, **18**: 1333, 1958.
8. VANDE WIELE, R. L. et TURKSOY, R. N.: *J. Clin. End. Met.*, **25**: 369, 1965.
9. PIERCE, G. B. et MIDGLEY, A. R.: *Amer. J. of Pathology*, **43**: 153, 1963.
10. KAPLAN, S. L. et GRUMBACH, M. M.: *J. Clin. End. Met.*, **25**: 1370, 1965.
11. LITTLE, B.; SMITH, A. W.; JESSIMAN, A. G.; SILENKOW, H. A.; VAN'T HOFF, W.; EGLIN, J. M. et MOORE, F. D.: *J. Clin. Endocrin.*, **18**: 425, 1958.
12. STAKEMANN, S.: *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, **50**: 350, 1960.
13. GROSS, F. et coll.: *Lancet*, **1**: 914, 1964.
14. GOULD et coll.: *J. Exper. Med.*, **119**: 389, 1964.
15. DE CHAMPLAIN, J.: Thèse pour degré de Ph.D., Département d'Investigation clinique, Université McGill, juin 1965.
16. WINER, B. N.: 57e Congrès Annuel de Am. Soc. Clin. Invest., Atlantic City, mai 1965.
17. TROEN, P.: *J. Clin. Endocr.*, **21**: 1511, 1961.
18. WATANABE, M.; MEEKER, C. I.; GRAY, M. J.; SIMS, E. A. H. et SOLOMON, S.: *J. Clin. End. Met.*, **25**: 1665, 1965.
19. RYAN, K. J.: *J. Biol. Chem.*, **234**: 268, 1959.
20. SIMMER, H. H.; EASTERLING, W. E.; PION, R. J. et DEGNAM, W. J.: *Steroids*, **4**: 125, 1964.
21. COLAS, A. et HEINRICHS, W. L.: *Steroids*, **5**: 753, 1965.
22. LEVITZ, M.; EMERMAN, S. et DANCIS, J.: *Excerpta Medica, Int. Congress Ser.*, **51**: 266, 1962.
23. JAFFE, R.; ERIKSON, G. et DICZFALUSY, E.: 6e Congrès Pan Américain d'Endocrinologie, Mexico, octobre 1965.
24. JAFFE, R.; PION, R.; ERIKSON, G.; WIQVIST, N. et DICZFALUSY, E.: *Acta Endocr.*, **48**: 413, 1965.
25. MEYER, A. S.: *Biochem. Biophys. Acta*, **17**: 441 , 1955.
26. MIGEON, C. J.; KELLER, A. R. et HOLMSTROM, E. G.: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **97**: 415, 1955.
27. COLAS, A.; HEINRICHS, W. L. et TATUM, H. J.: *Steroids*, **3**: 417, 1964.
28. EBERLEIN, W. R.: *J. Clin. End. Met.*, **25**: 1101, 1965.
29. BLOCH, E. et BENIRSCHKE, K.: *J. Biol. Chem.*, **234**: 1085, 1959.
30. FRANDSEN, V. A. et STAKEMANN, G.: *Acta Endocr.*, **38**: 383, 1961.
31. BOLTE, E.: 6e Congrès Pan Américain d'Endocrinologie, Mexico, octobre 1965.
32. HAUSKNECHT, R. N.: *Obstet. Gynec.*, **26**: 544, 1965.
33. MAGENDANTZ, H. G. et RYAN, K. J.: *J. Clin. End. Met.*, **24**: 1155, 1964.
34. BOLTE, E.; WIQVIST, N. et DICZFALUSY, E.: *Acta Endocr.*, 1966. Accepté pour publication.
35. PION, R.; JAFFE, R. et DICZFALUSY, E.: *Acta Endocr.*, **48**: 234, 1965.
36. BIRD, C. E.; WILSON, R.; WIQVIST, N.; DICZFALUSY, E. et SOLOMON, S.: 6e Congrès Pan Américain d'Endocrinologie, Mexico, octobre 1965.
37. GOLDMAN, A. S.; BONGIOVANI, A. M. et YAKOVAC, W. E.: *J. Clin. End. Met.*, **24**: 894, 1964.

INVESTIGATION CLINIQUE DE L'APPAREIL VESTIBULAIRE PAR ÉLECTRONYSTAGMOGRAPHIE [1]

Robert A. BERTRAND, F.R.C.S.(C) [2] et Pierre ARBOUR [3]

Au cours des dernières années l'étude de la fonction vestibulaire a pris un essor nouveau avec l'apparition de l'électronystagmographie (ENG) pour enregistrer le nystagmus. Après une explication de cette technique nouvelle, nous nous proposons de présenter notre expérience au cours des 2 dernières années sur 1008 examens et de mettre en évidence quelques applications diagnostiques.

Le nystagmus est l'élément clinique qui donne le plus de renseignements sur l'état et la fonction de l'appareil vestibulaire périphérique et central. Il se définit comme étant un mouvement rythmique de l'œil, de va et vient, avec 2 composantes: l'une rapide et l'autre lente. Il peut être spontané ou provoqué.

L'observation visuelle du nystagmus est souvent difficile et peut varier selon l'expérience et le sens d'observation de l'examinateur. Plusieurs auteurs (Berlin 1891; Buys 1909; Ohm 1914; Dolhman 1925) ont tenté par des méthodes mécaniques ou photographiques d'enregistrer le nystagmus; mais ces méthodes pour la plupart, ne sont pas applicables à un laboratoire clinique de diagnostic.

Dernièrement, il est possible d'enregistrer objectivement le nystagmus grâce à l'électronystagmographie (ENG). Cette méthode est basée sur le principe suivant: Dans la rétine, il se produit constamment même à la noirceur, un processus électrique qui a pour effet de négativer la rétine par rapport à la cornée. L'œil est considéré comme un dipole dont l'axe électrique coïncide avec l'axe optique. Tout mouvement de l'œil provoque une modification du champ électrique avoisinant. En plaçant des électrodes au canthus externe et interne, il est possible d'enregistrer les mouvements oculaires sur le plan horizontal et conséquemment le nystagmus.

NYSTAGMUS

RÉPONSES PHYSIOLOGIQUES

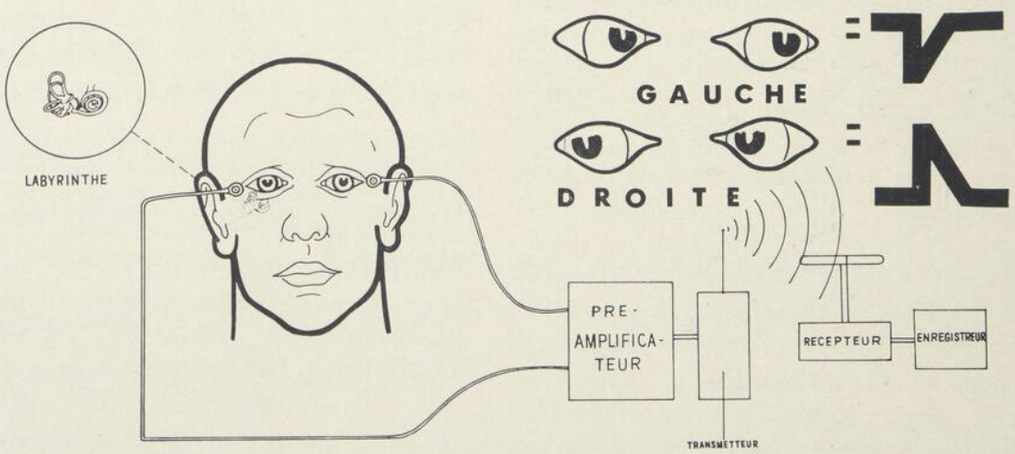


Fig. 1 — La stimulation labyrinthique provoque le nystagmus qui produit une modification du champ électrique, laquelle est captée par 2 électrodes et transmise à un enregistreur. Selon la convention adoptée, tout mouvement vers la droite sur le plan horizontal s'enregistre vers le haut, et vers la gauche, en bas.

Il est également possible d'enregistrer le nystagmus vertical en plaçant une électrode au-dessus et une autre au-dessous de l'œil.

MÉTHODOLOGIE

Le mouvement horizontal de l'œil est enregistré au moyen de 2 électrodes; l'une placée au canthus interne, l'autre au canthus externe. Le mouvement vertical est également enregistré au moyen de 2 électrodes, l'une en haut, l'autre en bas de l'œil. Pour l'enregistrement, nous utilisons l'appareil Schwarzer avec un courant AC et une constance

[1] Laboratoire de Labyrinthologie, Service O.R.L., Hôpital Notre-Dame.
[2] Assistant, Service O.R.L., Hôpital Notre-Dame.
[3] Résident, Service O.R.L., Hôpital Notre-Dame.

de temps de 2 secondes. La vitesse de déroulement du papier est de 10 mm/sec. Après un examen clinique et neurologique de la fonction d'équilibre, nous procédons aux divers examens vestibulaires.

Au laboratoire de labyrinthologie de l'Hôpital Notre-Dame, nous procédons aux examens suivants:

1 — nystagmus spontané;
2 — nystagnus de position;
3 — épreuves caloriques;
4 — épreuves rotatoires.

L'étude du nystagmus spontané se fait les yeux ouverts et les yeux fermés, le patient étant en décubitus dorsal. Pour l'étude du nystagmus de position, nous utilisons la technique déjà décrite par Jongkees en faisant les 8 positions suivantes: 1) tête à droite; 2) tête à gauche; 3) côté droit; 4) côté gauche; 5) sur le ventre; 6) tête pendante; 7) position assise; 8) couché.

Pour les épreuves caloriques, nous utilisons la technique décrite par Hallpike. Le patient étant en décubitus dorsal et la tête inclinée en flexion de l'ordre de 30°, chaque oreille est successivement iriguée pendant 40 secondes avec de l'eau à 30° et à 44° centigrade et la réponse enregistrée pour au moins 3 minutes à chaque irigation. Lorsqu'il y a hyporéflexie marquée ou une aréflexie, l'irrigation est répétée à 20° et à 1° centigrade; chez les sujets présentant une perforation tympanique la technique de Dundas-Grant est utilisée; il s'agit alors de stimuler l'oreille avec de l'air froid à la place de l'eau.

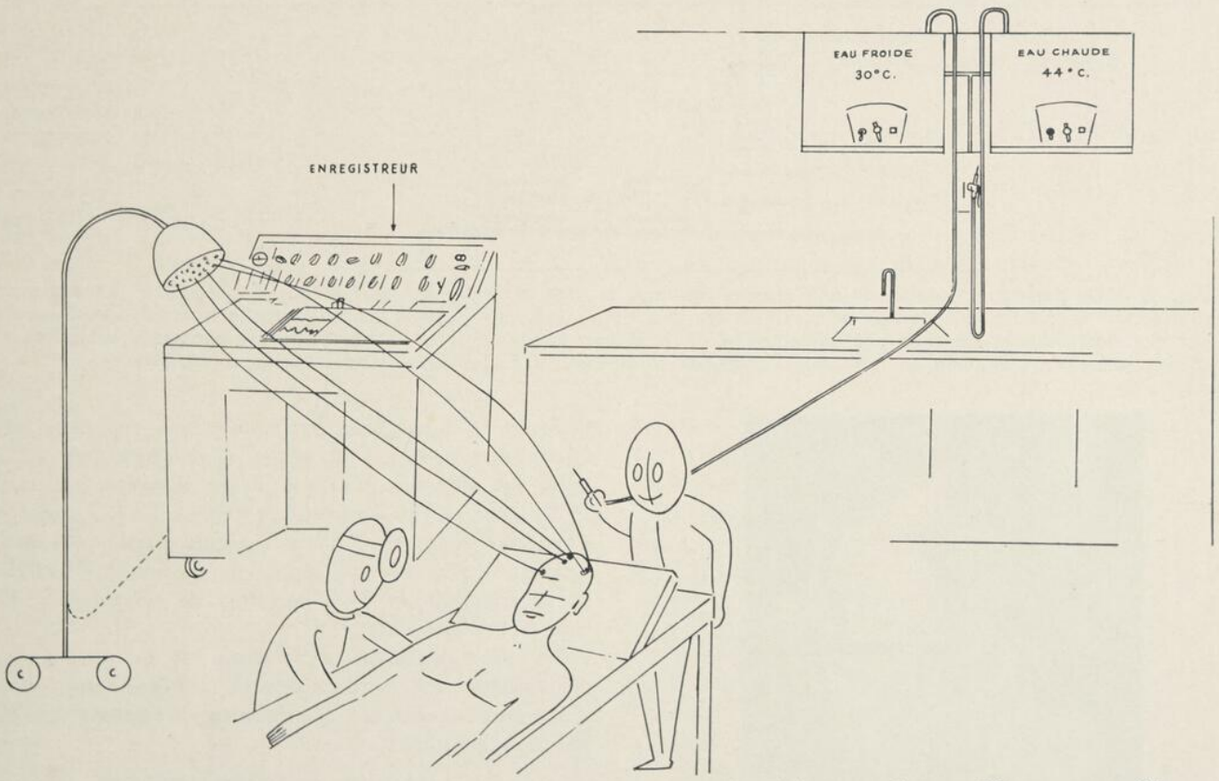


Fig. 2 — Pour les épreuves caloriques, le patient est en décubitus dorsal la tête inclinée à 30° par avant. Chaque oreille est irriguée pendant 40 secondes à 30° C et à 44° C. Le nystagmus produit est capté par des électrodes et rtansmis à un enregistreur. La même technique est suivie pour une irrigation à 20° C, 1° C ou à l'air froid.

Ces 3 techniques, étude du nystagmus spontané, du nystagmus de position et des tests caloriques, sont utilisées de routine chez tous les sujets. En plus, depuis 15 mois, la majorité de ces examens sont complétés par des épreuves rotatoires; nous utilisons la technique d'accélération giratoire telle que décrite par Montandon.

Cet examen consiste à donner une accélération giratoire à une vitesse constante connue de 1°, 3° et 6° par seconde (S^2) jusqu'à l'obtention d'une vitesse constante de 90°/sec. pour ensuite obtenir une décélération identique ou un arrêt brusque. Les réponses obtenues nous permettent d'étudier le seuil d'extabilité vestibulaire qui se situe aux environs de 1° S^2. Cet examen se fait dans l'obscurité de façon à éliminer toute stimulation optokinétique.

Cet appareil construit grâce à la généreuse collaboration de la Compagnie Canadair, selon nos spécifications, nous permet de varier l'accélération linéaire d'une vitesse de 0.2° S^2 à 20° S^2.

Le nystagmus obtenu par la rotation est transmit, après amplification, par télémétrie à un récepteur dans la pièce avoisinante. Ce récepteur transmet les réponses obtenues à un enregistreur Schwarzer.

AVANTAGE DE L'ENG

Les avantages de l'ENG sont multiples. Il nous donne un dossier permanent que l'on peut analyser et discuter. Il nous permet également de comparer des examens faits à plusieurs mois d'intervalle. De plus, l'ENG nous permet de procéder à un enregistrement les yeux fermés ou à la noirceur, ce qui nous donne l'avantage d'obtenir une réponse nystagmique avec l'élimination de l'effet inhibiteur d'une

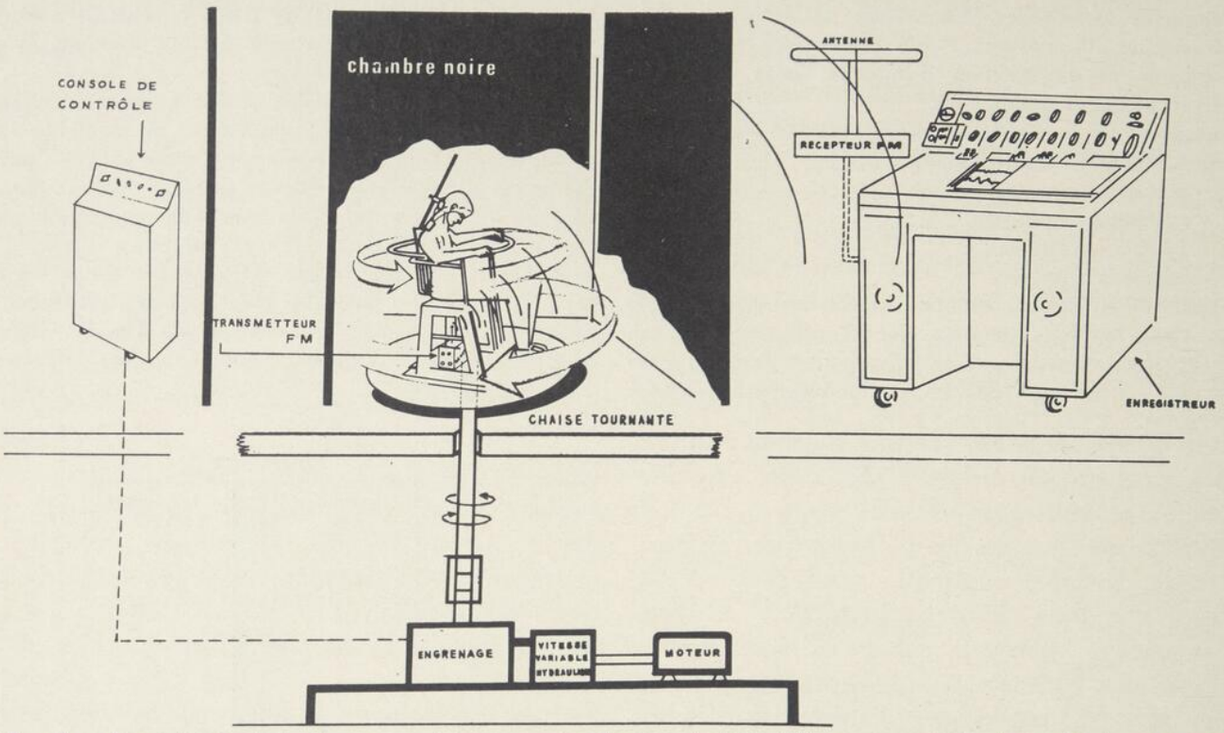


Fig. 3 — Le patient est placé sur une chaise rotatoire, la tête inclinée 30° par avant de façon à donner une stimulation maximum aux canaux semi-circulaires horizontaux. Le nystagmus produit lors de la rotation est capté par des électrodes et transmit par télémétrie à un récepteur dans une pièce voisine pour être enregistré de la façon conventionnelle. L'examen se fait dans l'obscurité totale pour éliminer toute stimulation optokinétique.

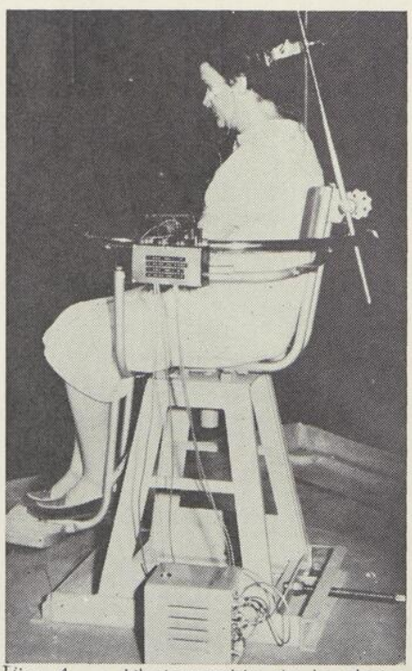


Fig. 4 — Photographie de la chaise rotatoire au laboratoire de Labyrinthologie de l'Hôpital Notre-Dame.

fixation optique. L'ENG nous permet également d'enregistrer la réponse obtenue pendant un examen rotatoire.

Certains paramètres cliniques peuvent être enregistrés et analysés. Ce sont: 1) le seuil vestibulaire; 2) la durée de la réponse nystagmique; 3) la fréquence du nystagmus; 4) l'amplitude du nystagmus.

Seule la durée peut être notée sans enregistrement, et même cette donnée peut varier d'un observateur à l'autre selon son expérience et son degré d'observation clinique.

Surajouté à ces paramètres cliniques, l'ENG nous permet d'analyser certaines données qualitatives: 1) altération du rythme; 2) altération de l'amplitude; 3) présence d'inhibition; 4) désorganisation; 5) dissociation de mouvements; 6) vitesse de la phase lente.

La désorganisation du rythme et la dissociation de mouvements ont particulièrement attirées notre attention. Nous croyons que ces 2 paramètres présentent une grande valeur diagnostique.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

La réponse nystagmique obtenue en stimulant l'apareil vestibulaire périphérique renseigne à la fois sur cet appareil et sur ses connections centrales avec le cervelet et les noyaux oculaires moteurs. L'appareil vestibulaire est normalement stimulé par l'accélération angulaire (canaux semi-circulaires) et l'accélération linéaire (utricule et saccule). On évalue la fonction des canaux semi-circulaires par la méthode calorique de Dix et Hallpike et par la rotation (épreuve giratoire). L'utricule et le saccule sont stimulés par des changements de positions.

La fonction oculaire est analysée au début de l'examen par des mouvements volontaires qui servent à vérifier les mouvements de l'œil et à calibrer l'amplitude de la réponse. Cette calibration permet également de déceler la présence d'anomalie du champ électrique.

RÉSULTATS

Au cours des deux dernières années, 1,008 examens furent faits par ENG, sur 734 patients. Tous

les patients ont eu de routine, une étude du nystagmus spontané, des tests de position et des tests caloriques. De plus 600 épreuves giratoires ont été faites pour compléter l'examen. La majorité de ces patients (environ 98%) furent examinés au point de vue audiométrique. Plusieurs, surtout ceux qui sont classés parmi la catégorie d'étiologie inconnue, ont eu des examens complémentaires tel que ENG, ponction lombaire, radiologiques, pneumoencéphalogramme, etc., lorsque indiqué.

La classification étiologique du vertige chez 734 patients est présentée au Tableau I. La cause la

TABLEAU I

ÉTIOLOGIE		NOMBRE
Ménière		219
Traumatisme crânien (avec ou sans fracture)		108
Vertiges paroxystiques bénins		105
Vasculaire		59
Insuffisance vertébro-basilaire	42	
Wallenberg	3	
Autres	14	
Infections		45
Otomastoïdite	24	
Méningite	5	
Viral indéterminé	12	
Oreillons	3	
Syphilis	1	
Epilepsie		30
Sclérose en plaques		25
Neuronite vestibulaire		25
Otosclérose		21
Pré-opératoire	12	
Post-opératoire	9	
Intoxication		17
Streptomycine	13	
Autres	4	
Tumeur		11
Neurinome du VIII	6	
Fosse postérieure	5	
Divers		24
Inconnue		45
Total:		734

plus fréquente du vertige est la maladie de Ménière. Sur un total de 734 patients, ce diagnostic fut posé 219 fois. Le vertige paroxystique bénin (v.p.b.) rencontré fréquemment, pose un problème diagnostique plus difficile à cause de l'imprécision de la description clinique. Nous avons inclus dans ce groupe le vertige positionnel, fugace, d'une durée de quelques secondes, que l'on rencontre surtout lorsque le patient se lève, se penche, ou se tourne d'un côté ou de l'autre. Il est souvent difficile de différencier ceci de l'insuffisance vertébro-basilaire, et fréquemment seule l'histoire et l'examen clinique nous permettra de préciser le diagnostic. L'étiologie du vertige n'a pu être précisé dans 45 cas, malgré une investigation comprenant l'ENG, la radiologie simple et de contraste.

Nous allons étudier plus en détail les résultats des épreuves de positions et caloriques.

Analyse du nystagmus de position

Nous avons adopté la classification de Nylen modifiée qui consiste en 3 types.

Dans le type I, le nystagmus est d'intensité constante dans chaque position; la direction varie avec le changement de position.

Dans le type II, le nystagmus est de direction constante quelle que soit la position du patient.

Dans le type III, le nystagmus est de direction variable dans une même position. De plus il est d'amplitude et de fréquence variables (dysrythmique).

Le nystagmus du type I et III est habituellement d'origine centrale tandis que dans le type II il est d'origine périphérique.

Pour être classifié type I, II ou III, le nystagmus doit être obtenu dans deux positions ou plus.

TABLEAU II

		NYSTAGMUS SPONTANÉ (Type de nylen)			
Etiologie	Nombre	Absent	I	II	III
Ménière	219	137	6	55	21
V.P.B.	105	67	3	28	6
Traumatisme crânien	108	75	2	17	4
Vasculaire	59	26	4	8	21
Insuffisance v.-b.	42				
Wallenberg	3				
Autres	14				
Infection					
Otite moyenne	24	16	0	6	2
Méningite	5	3	1	0	1
Autres	16	8	0	3	5
Epilepsie	30	22	3	2	3
Sclérose en plaques	25	17	3	2	3
Neuronite vestibulaire	25	24	0	1	0
Otosclérose					
Pré-op.	12	9	0	2	1
Post-op.	9	4	1	3	1
Intoxication					
Strepto.	13				
Autres	4				
Tumeur					
Neurinome VIII	6	3	2	0	1
Fosse postérieure	5	5	0	0	0
Divers	24	16	0	0	8
Inconnue	45	18	3	2	12
Total	734				

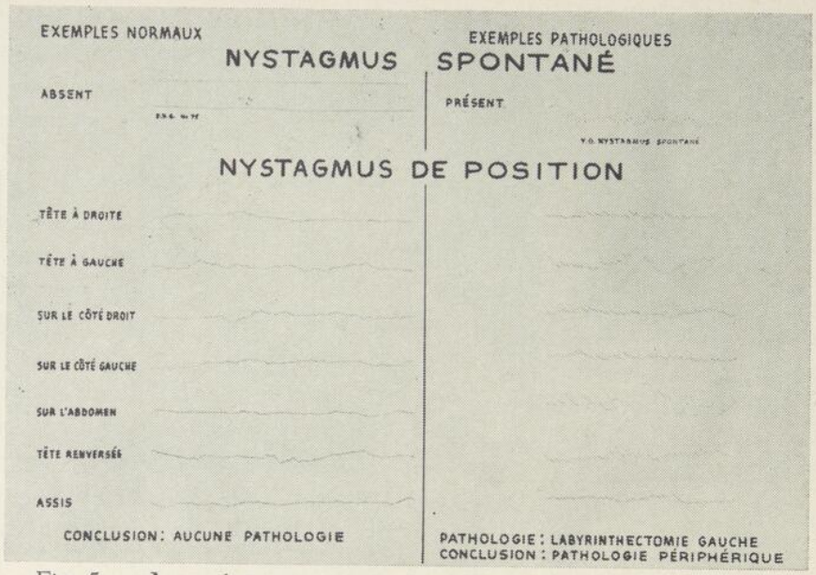


Fig. 5 — A gauche on note une réponse normale pour le nystagmus spontané et positionel. A droite en haut, on note un nystagmus congénital. Dans la partie du bas, on note un nystagmus spontané vers la droite à toutes les positions, consécutif à une labyrinthectomie. Il s'agit d'un type II de Nylen.

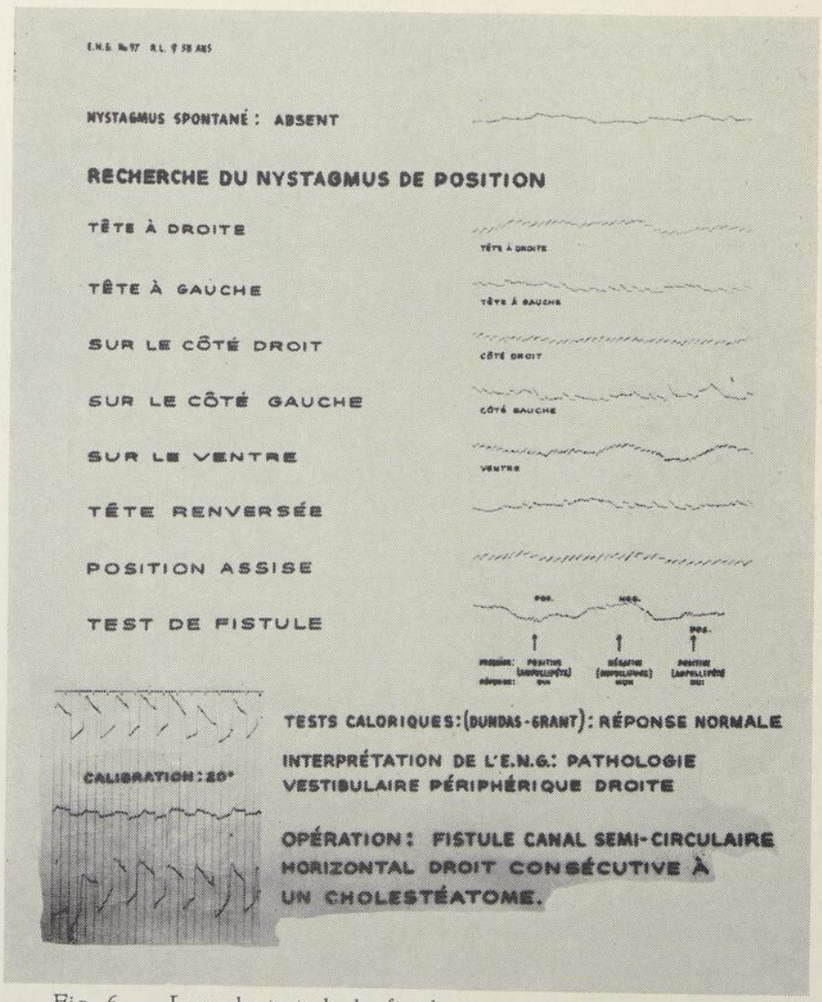


Fig. 6 — Lors du test de la fistule, on provoque des secousses nystagmiques à chaque stimulation ampullipète, ce qui confirme le diagnostic et est compatible aux tests positionels indiquant une pathologie périphérique.

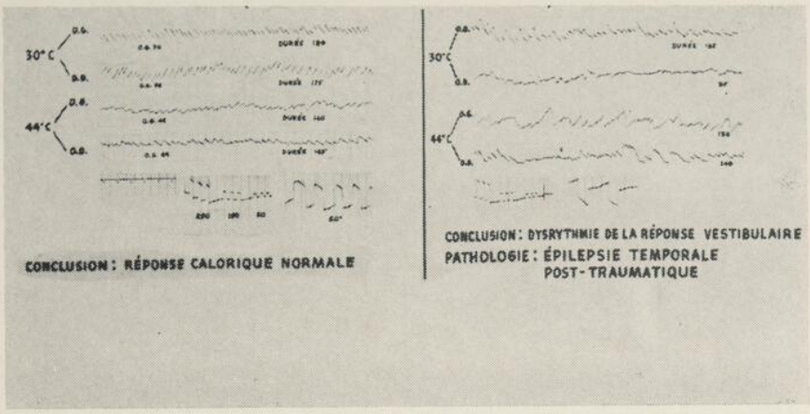


Fig. 7 — Comparaison d'une réponse normale et dysrythmique à la suite d'épreuves labyrinthiques caloriques.

Le nystagmus de position type II se rencontre surtout dans le Ménière 55/219 (39%), le v.p.b. 28/105 (27%), le traumatisme crânien 17/108 (16%) et l'otite moyenne 6/24 (25%).

La présence des types I et III est élevée dans les dysfonctions d'origine centrale, surtout d'ordre vasculaire. La fréquence élevée avec laquelle le type III se rencontre dans le Ménière est possiblement due au fait d'une composante centrale dans cette maladie, théorie soutenue par plusieurs auteurs, dont Montandon.

La présence d'un nystagmus de position est souvent la seule façon de déterminer si un nystagmus est d'origine périphérique ou centrale.

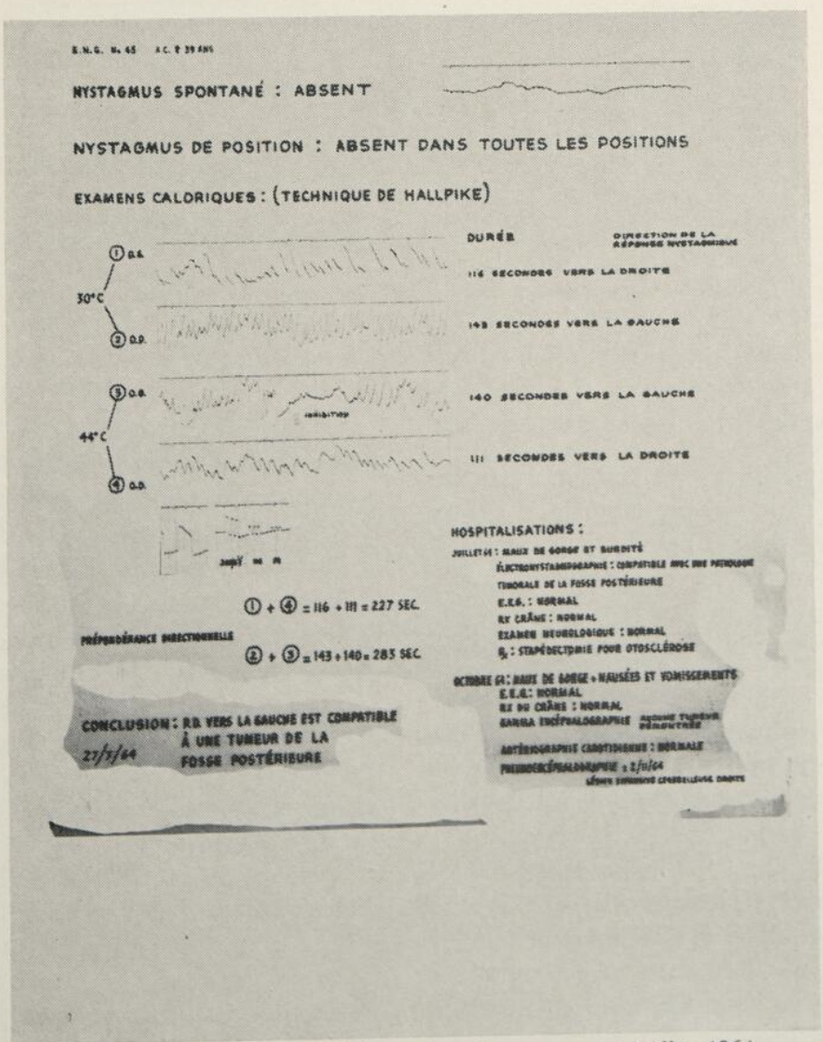


Fig. 8 — Analyse vestibulaire dont le rapport en juillet 1964 indiquait la possibilité d'une tumeur de la fosse postérieure. La patiente fut opérée par le docteur Claude Bertrand en novembre 1964 pour un méningiome du cervelet.

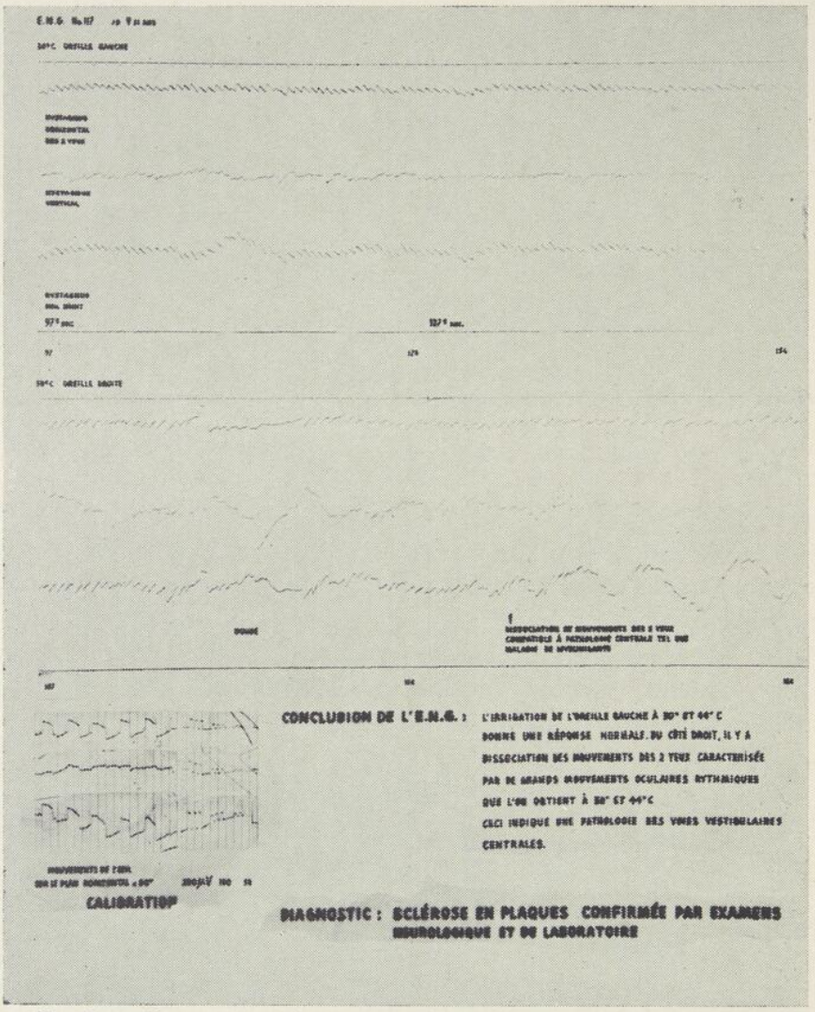


Fig. 9 — On note une dissociation de mouvements oculaires que l'on considère compatibles à une lésion des faisceaux longitudineux médians. Chez cette patiente, le diagnostic au cours des mois suivants a démontré une sclérose en plaques.

Analyses des épreuves caloriques

La stimulation calorique a l'avantage de renseigner sur la fonction de chaque labyrinthe séparément. Plusieurs paramètres peuvent être analysés. Nous avons porté notre attention surtout sur la durée de la réponse, la prépondérance directionnelle, la dysrythmie et la dissociation de mouvements.

La durée de la réponse nous indique si celle-ci est normale et égale, s'il y a parésie (ou hyporeflxie) ou même areflexie d'un ou des deux labyrinthes. L'addition de la durée de la réponse nystagmique vers la droite (oreille gauche à 30° C et l'oreille droite à 44° C) avec celle vers la gauche (oreille droite à 30° C et l'oreille gauche à 44° C) détermine la prépondérance directionnelle et souvent est le signe d'une pathologie centrale localisée à la fosse postérieure.

La dysrythmie consiste en des variations marquées de la fréquence et de l'amplitude de la réponse, entrecoupée de nombreuses périodes inhibitrices. Le traumatisme crânien en est la cause la plus fréquente. La dissociation de mouvements oculaires consiste en l'enregistrement d'une réponse différente pour chaque œil.

La compilation de ces divers paramètres chez 734 sujets est présentée au Tableau III.

La réponse est surtout hyporeflexique ou areflexique dans les pathologies d'ordre périphérique, tel que le Ménière, le traumatisme crânien (commotion labyrinthique), les infections de l'oreille et la neuronite vestibulaire. La fréquence élevée notée dans les maladies vasculaires peut être attribuée à une hypo-vascularisation non seulement d'origine centrale mais également au niveau du labyrinthe. Le traumatisme crânien est surtout considéré comme central, mais il existe souvent

TABLEAU III

Etiologie	Nombre	ÉPREUVES CALORIQUES						
		Normal	*Hyper.*	*Hypo.*	*Aréflexie*	*Prépondérance directionnelle*	*Dysrythmie*	*Dissociation oculaire*
Ménière	219	63	4	132	20	21	12	0
Traumatisme crânien	108	19	0	38	16	9	60	2
V.P.B.	105	77	0	28	0	9	6	0
Vasculaire	59	19	0	35	5	7	1	1
Infection								
O.M.	24	10	0	10	4	0	1	0
Méningite	5	0	0	2	3	1	0	0
Autres	16	6	0	2	8	3	2	1
Epilepsie	30	10	0	5	3	5	7	0
S.E.P.	25	8	0	1	0	4	3	12
Neuronite vest.	25	0	0	10	15	0	0	0
Otosclérose								
Pré-op.	12	6	0	4	0	2	0	0
Post-op.	9	1	0	5	3	0	0	0
Intoxication								
Strepto.	13	1	0	5	3	0	0	0
Autres	4	1	0	2	1	0	1	0
Tumeur								
Neurinome VIII	6	1	0	2	4	1	0	0
Fosse post.	5	0	0	0	0	5	0	0
Divers	24	10	0	8	3	4	4	1
Inconnue	45	23	0	18	4	15	9	1
Total:	734							

une commotion labyrinthique ou une fracture périphérique qui se surajoute à la pathologie centrale et explique l'hypo ou l'areflexie.

La prépondérance directionnelle est un phénomène discuté à l'heure actuelle. Néanmoins, lors de la présence d'une pathologie dans la fosse postérieure, elle est presque toujours présente. Le cas suivant en est un exemple.

Observation

Une femme de 44 ans, Madame A. C., se présente pour hypoacousie bilatérale en juillet 1964. L'audiogramme démontre une perte de conduction de l'ordre de 50 db de chaque côté. Une étude de la fonction vestibulaire démontre une prépondédance directionnelle vers la gauche suggérant une pathologie de la fosse postérieure. L'investigation neurologique fut négative. Quatre mois plus tard, la patiente se présente pour céphalées et maux de gorge et histoire de vomissements. Les radiographies du crâne, l'ENG, le grammaencéphalographie, l'artériographie s'avèrent négatives, et ce n'est qu'au pneumœncéphalogramme que la présence d'une énorme tumeur de la fosse postérieure fut diagnostiquée. A l'opération, celle-ci s'avéra être une méningiome. Ceci confirme l'impression que nous avions eue à la suite des épreuves vestibulaires faites 4 mois auparavant.

L'ENG joue un rôle important dans l'enregistrement de la dysrythmie que l'on rencontre surtout dans les traumatismes crâniens. Ceci a une importance diagnostique surtout pour suivre l'évolution en faisant des contrôles à quelques mois d'intervalle. Une réponse dysrythmique accompagnée de mouvements de paupières en salves est presque pathognomonique d'une étiologie post-traumatique et facilite ainsi notre diagnostic.

La dissociation de mouvements oculaires accompagne habituellement une lésion le long des faisceaux longitudinaux médians. Nous avons noté ce phénomène chez 12 cas de sclérose en plaques et chez certains, ce fut le premier indice qui nous orienta vers le diagnostic.

Analyses des épreuves rotatoires

La stimulation rotatoire fut faite surtout en fonction du seuil vestibulaire. Nous avons noté qu'en général, l'élévation du seuil correspond à une réponse calorique hyporeflexique. Cette étude du seuil vestibulaire fait partie d'un projet de recher-

che dont les résultats seront présentés à une date ultérieure.

Résumé

L'ENG nous permet d'enregistrer d'une façon facile et pratique le nystagmus provoqué par diverses stimulations. Les techniques utilisées pour l'étude du nystagmus de position, et les épreuves caloriques et rotatoires sont expliquées.

Une analyse des résultats obtenus chez 734 patients nous permet de préciser davantage la fonction vestibulaire et nous oriente vers un diagnostic précis.

Certains paramètres ne peuvent être obtenus que par l'ENG. Cette technique d'enregistrement, comparée à l'observation visuelle, souvent variable, s'avère supérieure par la quantité d'observations obtenues.

Summary

The technique and avantages of electronystagmography are discussed.

The various tests for labyrinthine stimulation used are positional, caloric and rotational stimuli. These tests are explained and the parameters used for analysis discussed. The results in positional and caloric tests obtained on 734 patients are presented.

The positional nystagmus was recorded according to Nylen's classification. The criteria used for analysis of the caloric stimulation were duration of response, directional preponderance, dysrythmia and dissociation of eye movements.

The relationship of these criteria are presented in regards to various pathologies. Special attention is given to Meniere's disease, benign paroxysmal vertigo, cranial trauma, epilepsy, multiple sclerosis and vertebro-basilar insuffisiency.

BIBLIOGRAPHIE

BERLIN (1891), cité par DOHLMAN: *Acta Otolaryng.* (Stockholm), **5**: 1925.

BUYS, E.: *M. schr. Ohrenheilk,* **43**: 801, 1909.

DOHLMAN, G.: Physikalische und physiologische Studien zur Theorie des kalorischen Nystagmuâs. *Acta Otolaryng.* (Stockholm), **5**: 1-196, 1925.

JONGKEES, L. B. W.; MAAS, J. P. M. et PHILIPSZOON, A. J.: Clinical nystagmography. A détailed study of electronystagmography in 341 patients with vertigo. *Pract. Oto-rhino-laryng.*, **24**: 65, 1962.

MONTANDON, A.: Les nouvelles méthodes d'exploration vestibulaire et leur application en clinique oto-neurologique. *Union Méd. Can.*, **94**: 845-51, 1965.

NYLEN, C. O.: The Posture Test. *Acta Otolaryngol.*, Supp. 33, 1939.

OHM, J.: Zur Graphischen Registrierung des Augenzitterns der Bergleute und der Libewegungen. *Augenheilk.*, **33**: 4, 1914.

ÉVALUATION CLINIQUE DES DÉSÉQUILIBRES ACIDO-BASIQUES

I. LES MÉTHODES D'ÉVALUATION ET LEUR CRITIQUE [1]

Michèle GAGNAN-BRUNETTE [2] et Guy LEMIEUX [3]

Les entités cliniques s'accompagnant de déséquilibre acido-basique sont nombreuses et certaines d'entre elles relativement fréquentes particulièrement chez le jeune enfant. Avec la richesse croissante des appareils de laboratoire, tels que pH mètre, appareil d'Astrup, Autotechnicon, le milieu hospitalier possède maintenant des méthodes d'investigation précises et fiables. Ces dernières exigent néanmoins de la part du clinicien la compréhension de notions fondamentales, indispensables à l'interprétation des données de laboratoire et à la prévention d'erreurs thérapeutiques. Les méthodes décrites dans ce travail seront discutées exclusivement quant à leur emploi pour établir la présence d'anomalies acido-basiques à partir d'échantillons de sang et de plasma.

CONCEPTS FONDAMENTAUX

Le pH. Il correspond à l'inverse du logarithme de la concentration de protons dans une phase aqueuse, concentration exprimée en équivalents chimiques par litre de solution. La loi des masses explique que le produit des concentrations en ions hydrogène (H^+) et hydroxyle (OH^-) est une constante dont la valeur est 10^{-14}. Le pH est neutre lorsque la concentration de chaque fraction est égale (10^{-7}).

Les tampons. Ils atténuent par définition les variations de pH lors de l'addition d'ions hydrogène ou hydroxyle dans un milieu aqueux. Il s'agit d'acides faibles et de leurs sels ou, pour adopter une terminologie plus adéquate, d'anions provenant d'acides faibles capables de neutraliser des protons (6, 8). Une charge d'ions hydrogène réagira avec la fraction anionique du système tampon pour se transformer en acide faible peu ionisé. La variation de pH sera donc diminuée mais la concentration des anions tampons sera abaissée. Ce caractère différencie les anions tampons des anions dits fixes (Fig. 1) tel le chlore dont la concentration est élevée dans la phase extra-cellulaire.

Les principaux tampons de l'organisme sont l'hémoglobine, les bicarbonates, les protéines et les phosphates. Les deux premiers jouent un rôle particulièrement important dans la phase extracellulaire.

L'hémoglobine constitue le tampon respiratoire par excellence, le CO_2 dissout pénétrant facilement la membrane du globule rouge. Son mode d'action est double. Le CO_2 peut en effet être capté pour la formation de carboxy-hémoglobine ou tamponné par le radical imidazol qui joue le rôle d'anion d'acide faible. Cette dernière capacité est

[1] Laboratoire de Néphrologie, Hôtel-Dieu de Montréal et Département de Médecine, Université de Montréal.
[2] M.Sc., F.R.C.P.(C).
[3] Professeur agrégé de Médecine.

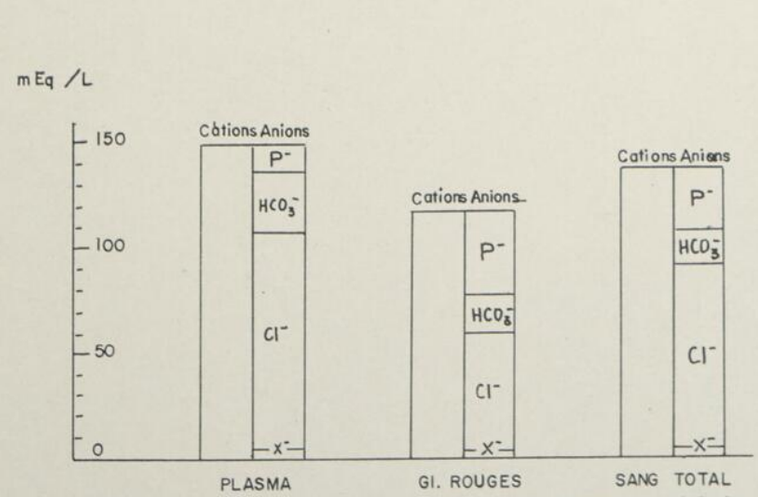


Fig. 1 — Composition ionique du sang, plasma et globules rouges. (Reproduit avec permission de Medicine).

potentialisée au niveau tissulaire car la réduction de l'hémoglobine rend cet acide (imidazol) encore plus faible facilitant ainsi le relâchement de cations et la formation de bicarbonates.

Parallèlement, les bicarbonates représentent le principal tampon métabolique. Très importants quantitativement puisqu'ils se répartissent tant dans le milieu intra qu'extra-cellulaire, ils le sont aussi qualitativement à cause de leur relation directe avec la respiration et les apports d'acide ou de base fixes. Les modifications de ce système constituent donc un excellent témoin des anomalies acido-basiques de l'organisme.

L'équation Henderson-Hasselbach. Les relations existant entre le pH et les constituants de tout système tampon furent établis dès 1908 par Henderson (11, 12) et Hasselbach (9). L'équation construite par ces auteurs et légèrement modifiée par la suite (Fig. 2) constitue la base de toute

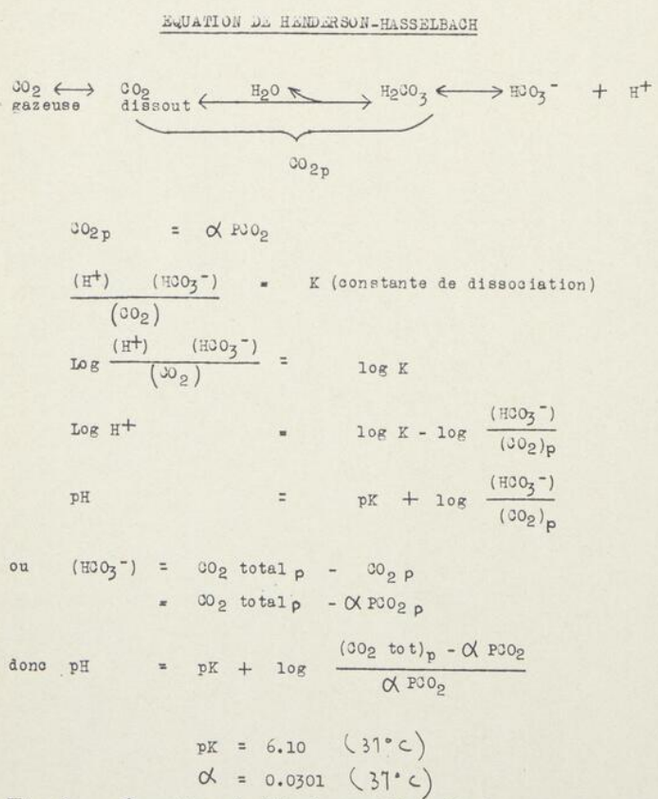


Fig. 2 — Équation de Henderson-Hasselbach appliquée au système bicarbonate-acide carbonique.

investigation acido-basique. Elle est essentiellement fondée sur la loi d'action des masses qui gouverne la dissociation d'un acide faible en anions et en protons. La constante de dissociation Ka, exprimée sous forme de pKa (inverse du logarithme de Ka) est particulièrement importante car l'efficacité d'un tampon est maxima lorsque le pH du milieu s'approche du pKa du système; c'est-à-dire lorsque la forme ionisée a une concentration égale à celle de l'acide faible. Soulignons que, dans l'organisme, cette condition n'est pas réalisée pour le système bicarbonate-acide carbonique dans le plasma (le pKa étant 6.1 alors que le pH sanguin est maintenu autour de 7.40), la valeur de ce système résidant davantage dans son abondance et ses relations avec l'hémoglobine et la respiration.

L'équation Henderson-Hasselbach appliquée au système bicarbonate-acide carbonique comprend trois variables: le pH, la pression partielle du gaz carbonique (pCO_2) et les bicarbonates. Lorsque deux d'entre elles sont connues, la troisième peut être calculée. Appuyées de certaines données expérimentales obtenues in vitro, toutes les combinaisons possibles entre ces trois variables ont été calculées et rassemblées en tableaux, nomogrammes ou courbes. Parmi les nomogrammes celui de Van Slyke (34) légèrement modifié par McLean (16) (Fig. 3) est le plus fréquemment utilisé. Il se lit avec une droite passant par les points correspondant à deux variables connues. Le point d'intersection entre cette droite et le troisième paramètre correspond à la troisième variable.

La courbe d'Henderson (7, 13) (Fig. 4) établit les variations des bicarbonates en fonction du pH lorsqu'on soumet un plasma à différentes pressions de CO_2 c'est-à-dire lorsqu'on titre le plasma avec des taux variables d'acide carbonique. La relation est à peu près une droite, du moins dans les limites physiologiques de pH. Pour le plasma d'un sang donné, une augmentation du pCO_2 entraînera une baisse de pH par formation d'acide carbonique et une augmentation de bicarbonates par ionisation légère de cet acide et surtout par son tamponnement. Ce dernier se fera aux dépens de l'hémoglobine, les protéines et les phosphates jouant un rôle minime. Le tamponnement sera d'autant meilleur et la pente de la courbe d'autant plus accentuée que le taux d'hémoglobine en contact avec ce plasma sera élevé. D'où l'extrême importance de distinguer les courbes de titration d'un plasma vrai (équilibré avec ses propres globules rouges) de celle d'un plasma séparé (équilibré après centrifugation). Par ailleurs, cette courbe de titration sera déplacée vers le bas si le plasma est initialement pauvre en bicarbonates (acidose métabolique) ou vers le haut dans le cas contraire (alcalose métabolique).

Tous les points correspondant à des pCO_2 donnés sont rassemblés en lieux géométriques appelés isobars (Fig. 5). Si la situation acido-basique d'un plasma quelconque peut être établie sur la

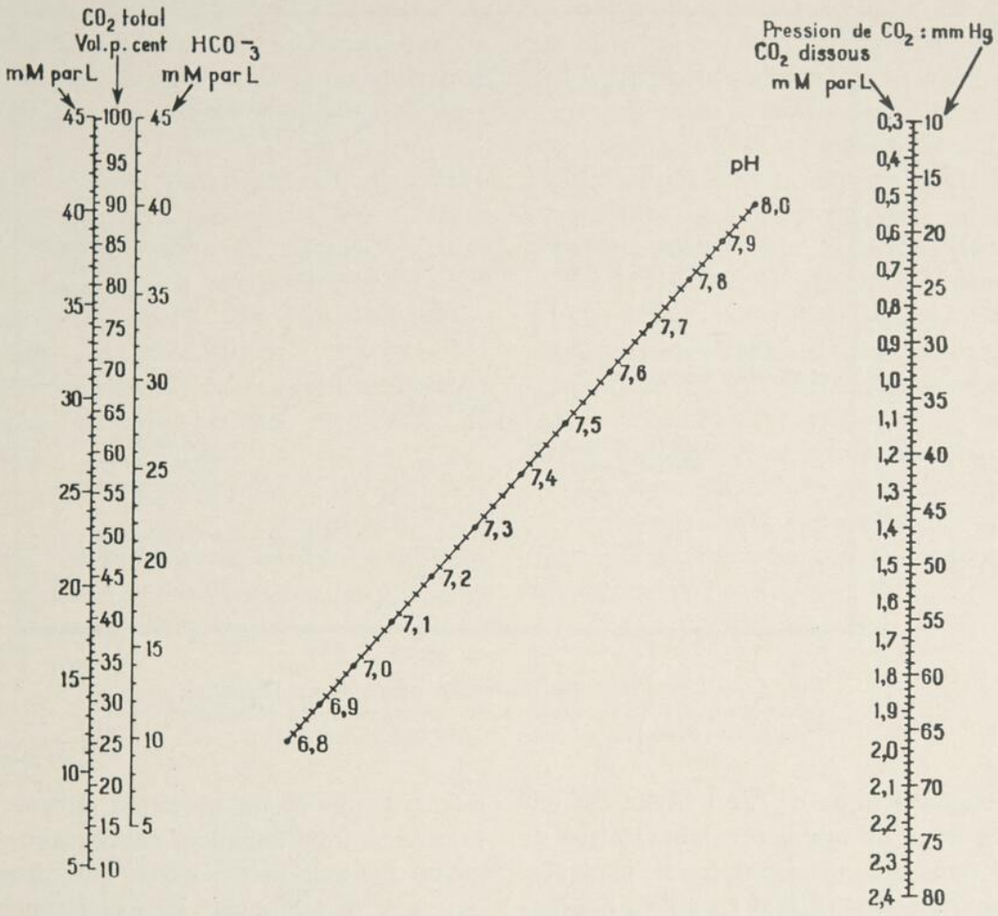


Fig. 3 — Nomogramme de McLean. (Reproduit avec permission de Physiological Reviews).

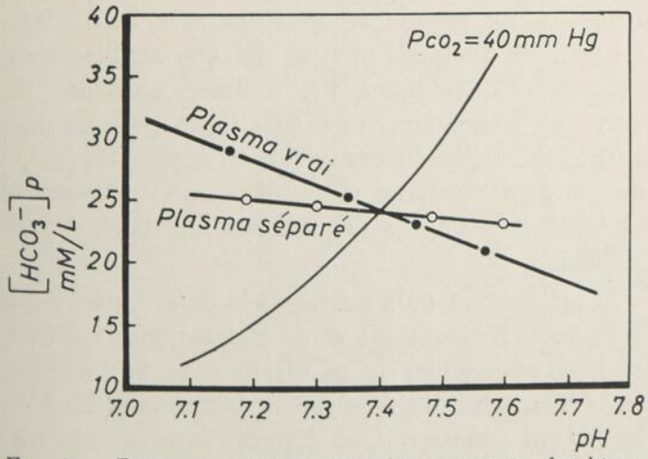


Fig. 4 — Diagramme représentant les variations des bicarbonates plasmatiques en fonction du pH. (Reproduit avec la permission de Yale University Press, New Haven).

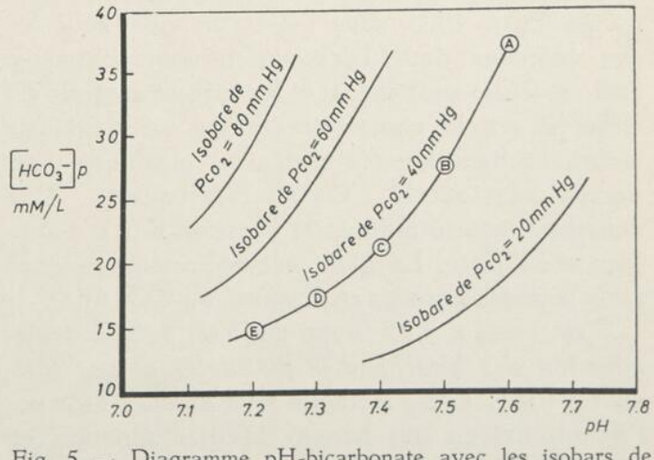


Fig. 5 — Diagramme pH-bicarbonate avec les isobars de pCO_2 de 20 à 80 mm Hg. (Reproduit avec permission de Chicago University Press).

courbe, sa position indique clairement les participations respiratoires (isobar) et métaboliques (hauteur du point) du déséquilibre, l'une pouvant d'ailleurs résulter de la compensation physiologique de l'autre (Fig. 6). Or cette situation acido-basique peut être déterminée, comme nous l'avons vu, si deux des trois variables nous sont fournies par le laboratoire.

MÉTHODES

C'est à Van Slyke que nous devons les premiers dosages de CO_2 *total* dans le sang, le plasma et l'urine. Cet auteur mit au point une technique volumétrique en 1917 (29, 30), puis en 1927 une technique manométrique (32, 33) fondées respectivement sur les mesures du volume et de la pression du CO_2 préalablement libérée par un acide fort.

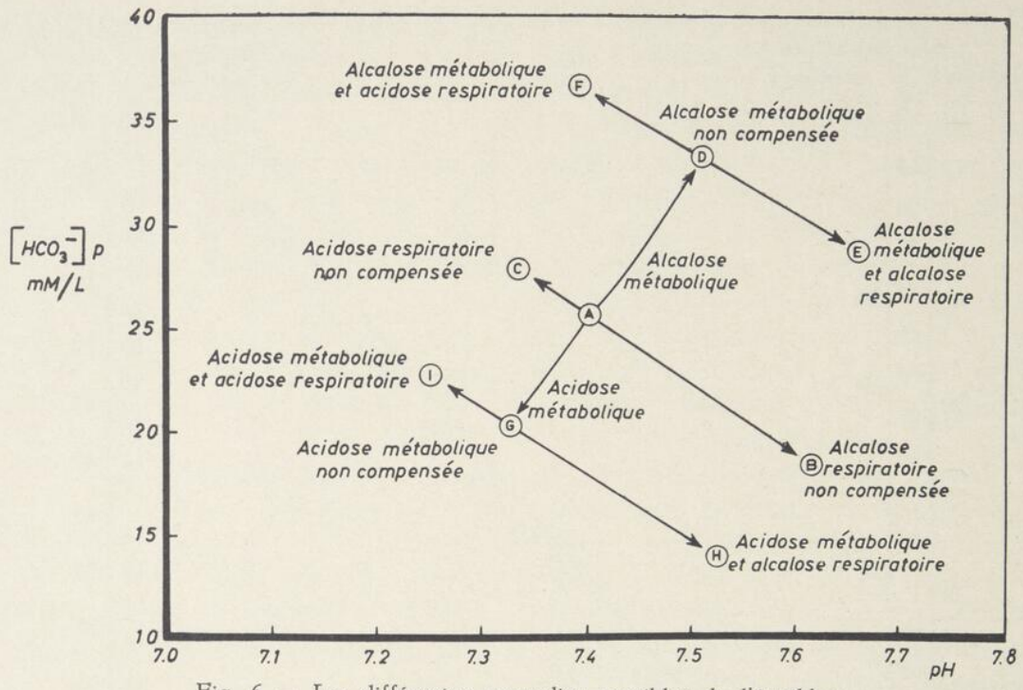


Fig. 6 — Les différentes anomalies possibles de l'équilibre acido-basique. (Reproduit avec permission de Chicago University Press).

La méthode manométrique de Van Slyke est encore employée dans de nombreux laboratoires de recherches et dans certains laboratoires cliniques. Toutes les manipulations se font en milieu anaérobique. Le plasma ou le sang total est d'abord acidifié pour permettre la libération des bicarbonates en CO_2. Puis, sous l'effet du vide, tous les gaz contenus dans l'échantillon (soit oxygène, azote et CO_2) sont libérés et leur pression totale est mesurée sur le manomètre. Dans un deuxième temps, l'échantillon est fortement alcalinisé pour transformer tout le CO_2 en bicarbonates. Une deuxième lecture indique la pression due à l'oxygène et à l'azote. La différence de pression obtenue dans la phase gazeuse correspond au CO_2 total.

C'est aussi à Van Slyke que l'on doit la *détermination des bicarbonates plasmatiques par titrimétrie* (31). Cette méthode revit aujourd'hui avec l'Autotechnicon qui permet la détermination en série du CO_2 total dans le plasma.

Le pH sanguin a été mesuré par colorimétrie jusqu'à l'avènement de l'électrode de verre en 1929 (10). Les pH mètres actuels sont en effet munis de ces électrodes qui permettent une mesure précise et fiable du pH sanguin.

On a récemment introduit des *électrodes spécifiques et sensibles à la pression du gaz carbonique* (pCO_2) permettant de déterminer directement la pression partielle du gaz carbonique dans le sang total ou l'urine (23). Elles exigent toutefois une manipulation et un entretien délicat ainsi qu'une grande minutie dans leur calibration. Ces inconvénients limitent actuellement leur emploi dans les laboratoires cliniques. Ces électrodes sont toutefois appelées à jouer un rôle important dans un avenir rapproché dans le diagnostic des désordres cliniques de l'équilibre acido-basique. En effet, à partir de quelques gouttes de sang capillaire, on peut théoriquement à l'aide d'une électrode de verre et d'une électrode spécifique pour le gaz carbonique déterminer rapidement le pH et le pCO_2 du sang total. Il ne reste alors qu'à calculer les bicarbonates d'après l'équation d'Henderson-Hasselbach.

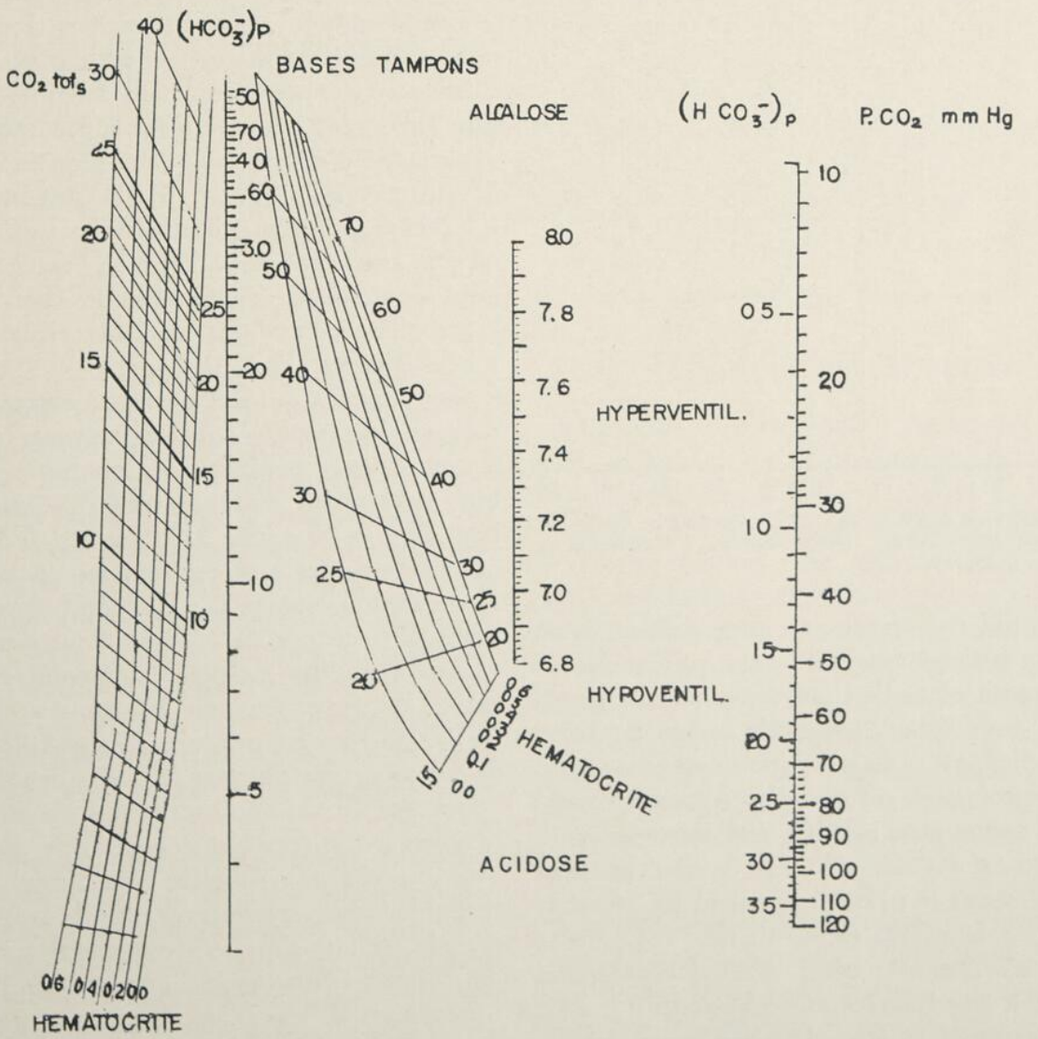
Il est évident qu'à partir de la détermination du CO_2 total plasmatique et du pH sanguin, on peut facilement calculer le pCO_2 et à ce moment les trois variables de l'équation Henderson-Hasselbach sont connues. Ces données laissent au clinicien responsable de la thérapeutique le soin d'interpréter les résultats sur le plan physiologique et de discerner les composantes respiratoire et métabolique.

Certaines méthodes ont pris naissance dans le but de faciliter l'interprétation des déséquilibres acido-basiques. Le but de ces dernières est double: 1) éliminer les facteurs respiratoires soit par la standardisation du pCO_2 (réserve alcaline, bicarbonates standards), soit par mesure ou calcul des bases tampons ("Whole blood buffer base"),

2) exprimer directement et quantitativement l'excédent d'acide ou de base fixe responsable d'un déséquilibre acido-basique indépendamment du taux d'hémoglobine (excès de tampons ou "base excess").

La réserve alcaline de Van Slyke et Cullen (29) n'est que rarement déterminée aujourd'hui. C'est la quantité du CO_2 total exprimée en mM/L contenue dans un plasma séparé, équilibré avec du CO_2 à une pression de 40 mm Hg. Ce CO_2 d'équilibration provient soit de l'air alvéolaire de l'opérateur (technique très aléatoire) soit d'une bonbonne de gaz carbonique. Le sang veineux est prélevé en milieu aérobique.

Les bases tampons du sang total ("Whole blood buffer base") de Singer et Hastings (26) sont constituées par la somme des anions tampons, c'est-à-dire l'hémoglobine, les bicarbonates, les phosphates et les protéines. Leur taux est déterminé soit par titration du sang total par un acide fort, soit par la somme de chacun des constituants, soit, ce qui est beaucoup moins fiable, par la différence entre les cations et les anions fixes du sang (Fig. 1). La normale se situe entre 45 et 50 mEq/L de sang total. Leur quantité varie en fonction d'un apport positif ou négatif d'acide fixe mais demeure indépendante du pCO_2, donc d'une anomalie respiratoire. En effet, une augmentation du pCO_2 entraîne la formation d'acide carbonique qui, par tamponnement, engendre des bicarbonates. Mais ce tamponnement se fait aux dépens des autres anions tampons et ce, molécule pour molécule. La somme reste donc identique, témoignant uniquement des anomalies métaboliques. Singer et Hastings ont ajouté cette nouvelle notion sur l'ancien nomogramme de McLean (Fig. 7). Si deux va-



NOMOGRAMME DE LA BALANCE ACIDE-BASE

Fig. 7 — Nomogramme de Singer et Hastings. (Reproduit avec permission de Medicine).

riables de l'équation d'Henderson-Hasselbach sont connues, on déduit non seulement la troisième, mais à l'aide de l'hématocrite, la quantité totale de bases tampons dans le sang étudié. Quelques années plus tard, Singer a proposé un deuxième nomogramme (27) légèrement simplifié par rapport au précédent.

Récemment, l'équipe scandinave d'Astrup, Siggaard Andersen, Engel, Jorgensen et Mellemgaard (1, 2, 3, 14, 15, 24, 25) a introduit une nouvelle méthode d'évaluation des déséquilibres acido-basiques. Adoptant une courbe analogue à celle d'Henderson, ils ont remplacé sur l'abscisse les bicarbonates par les valeurs logarithmiques du pCO_2 (Fig. 8). La relation entre le logarithme du

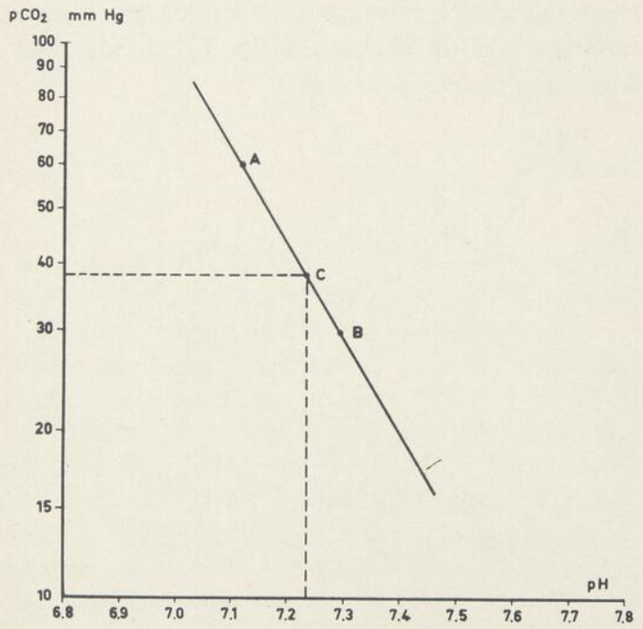


Fig. 8 — Relations entre le pH et le logarithme du pCO_2 telles qu'établies par Astrup. (Reproduit avec permission de Lancet et des auteurs).

pCO_2 et le pH représente une ligne droite. Si on équilibre un plasma vrai avec deux pCO_2 connus mais différents et si l'on mesure subséquemment les pH, on établit deux points de la courbe de titration de ce plasma. Le pH initial de l'échantillon prélevé anaérobiquement donnera sur cette courbe un troisième point avec le pCO_2 réel correspondant. Enfin, toujours à l'aide de cette courbe, on peut établir quel serait le pH et par calcul les bicarbonates lorsque le pCO_2 est à 40 mm Hg. Cette valeur de bicarbonates ainsi déduite correspond par définition aux *bicarbonates standards* (1, 14). Ces données peuvent être obtenues par microméthode ce qui comporte l'avantage d'utiliser de petites quantités de sang capillaire, donc oxygéné, et de procéder aux équilibrations sur le plasma vrai (24). Cette technique est particulièrement utile en pédiatrie.

La macrométhode, par contre, peut s'effectuer sur plasma séparé. Comme l'hémoglobine n'intervient pas en temps que tampon lors de l'équilibration in vitro avec les différents pCO_2, les courbes de titration ont toutes à peu près la même pente et sont déjà tracées sur un diagramme (Fig. 9). Chacune de ces courbes correspond à un plasma plus ou moins riche en bicarbonates, autrement dit, correspondant à une valeur de bicarbonates standards donnés. L'établissement d'un seul point par équilibration avec un pCO_2 de 40 mm Hg et la mesure subséquente de pH suffit à localiser la courbe de titration d'un plasma donné et à déterminer les bicarbonates standards. Un pH mesuré avant toute manipulation, permet, une fois la courbe établie, de déduire le pCO_2 initial et par conséquent les bicarbonates réels.

Les avantages que pourraient présenter une notion indiquant directement l'apport de base ou d'acide fixe indépendamment du taux d'hémoglobine incitèrent l'équipe d'Astrup à créer un nouveau mode d'expression: celui d'*excès de tampons* (*"base excess"*) (2, 3, 15). Il faut souligner que les bicarbonates standards ne pouvaient remplir ce rôle avec précision. En effet, deux sangs recevant une même charge d'acide fixe auront des bicarbonates standards variables suivant le taux d'hémoglobine (Fig. 10).

Les données qui ont permis d'obtenir la courbe d'excès de tampons sont les suivantes: on ajoute à des plasmas normaux des quantités d'hémoglobine permettant d'obtenir des concentrations variant de 0 à 20 gm%. Les courbes de titration de ces plasmas vrais se croisent en un point appelé conventionnellement 0. Ce point correspond au point isoélectrique de l'hémoglobine dans ce milieu et caractérise les plasmas "métaboliquement" normaux. Si on ajoute une charge d'acide chlorhydrique de 15 mEq par litre de plasma et si on titre de nouveau ces plasmas, les courbes obtenues se croiseront en un nouveau point, caractérisant des plasmas ayant réçu une charge acide de 15 mEq/L (ou une charge "négative" de bases). La même technique est reprise avec des charges variables d'acide ou d'alcalin. Le lieu géométrique des points ainsi établi constitue la ligne d'excès de tampons ("base excess") graduée algébriquement. Le point de rencontre de cette ligne avec la courbe de titration d'un plasma donné fournit l'excès de tampons de ce plasma (Fig. 10).

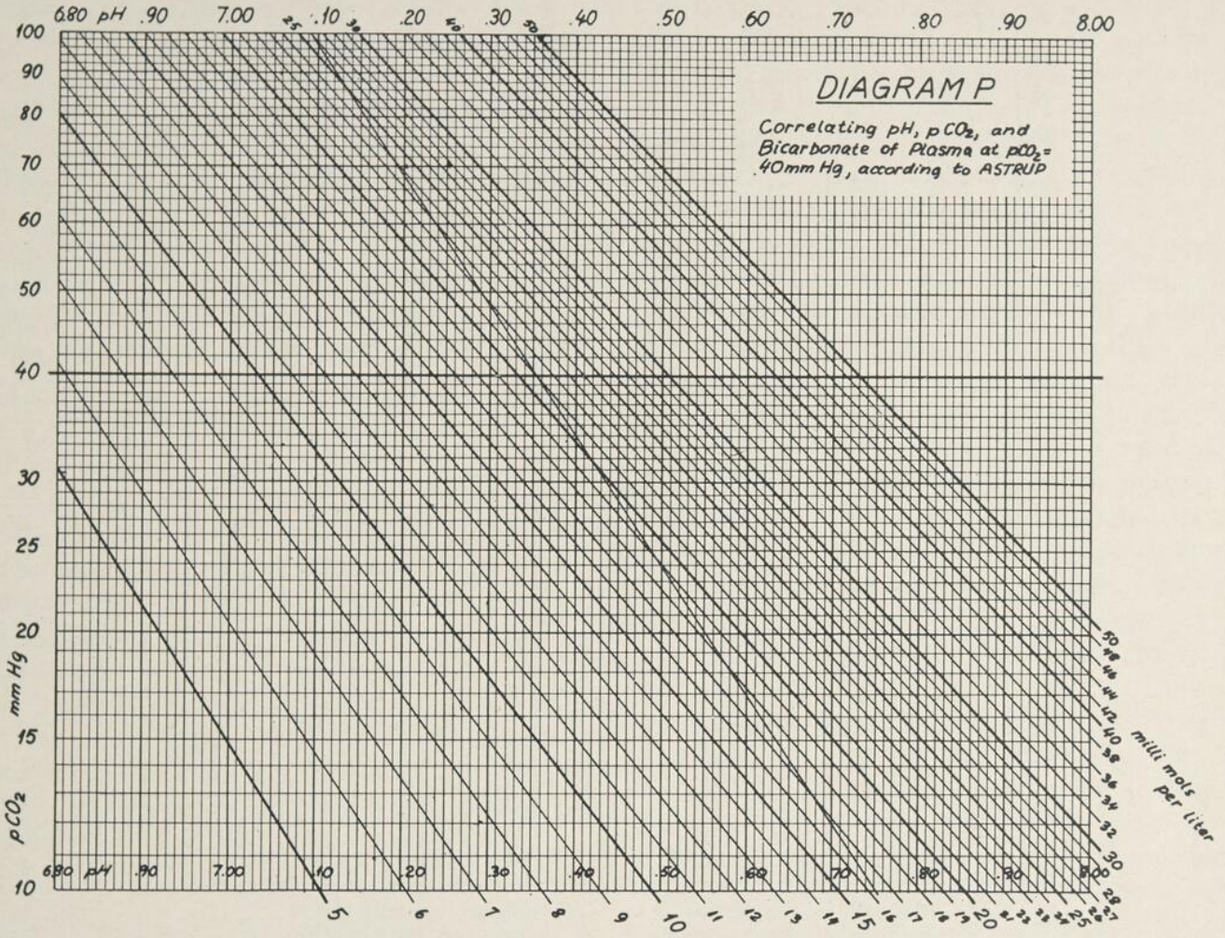


Fig. 9 — Diagramme permettant la détermination des bicarbonates standards sur plasma séparé.

Une courbe de bases tampons du sang total ("Whole blood buffer base") fut construite de façon analogue puis ajoutée à ce nouveau nomogramme. Les courbes de titration de plusieurs sangs de composition différente (au point de vue taux d'hémoglobine et bicarbonates) mais de bases tampons totales égales se croisent en un seul point, ce point étant caractéristique de la valeur donnée des bases tampons. Le lieu géométrique de ces points constitue la courbe graduée des bases tampons (Fig. 11). Le point d'intersection de cette ligne avec la courbe de titration d'un sang donné indique la valeur des bases tampons de ce sang.

En intégrant ces différentes courbes, Astrup a réussi à rassembler dans un même nomogramme les données suivantes pour un sang étudié; pH réel, pCO_2 réel, bicarbonates standards, excès de tampons, bases tampons du sang total et même l'hémoglobine. Il faut souligner que tous ces renseignements sont fournis par une lecture initiale de pH suivie de deux autres lectures obtenues après équilibration du sang à deux pCO_2 différents.

CRITIQUE DES MÉTHODES

La plupart des méthodes décrites sont couramment employées en milieu hospitalier. Elles présentent évidemment des avantages et des inconvénients, tant sur le plan technique que sur celui de l'interprétation. La détermination du CO_2 total plasmatique complétée par une lecture de pH sanguin permet de tracer un tableau adéquat d'une situation acido-basique. La technique manométrique de Van Slyke est précise et fiable. Elle permet de plus d'étudier le système bicarbonate-acide carbonique dans l'urine. Elle implique toutefois la manipulation d'un appareil délicat et requiert une attention qui décourage plus d'un technicien.

Certains laboratoires utilisent l' "Autotechnicon" pour déterminer en série le CO_2 total du plasma. A cause des erreurs inhérentes à l'exposition aérobique des échantillons et à la technique titrimétrique employée, cette méthode est moins précise que la méthode manométrique de Van Slyke. Toutefois, comme examen de routine, elle permet de dé-

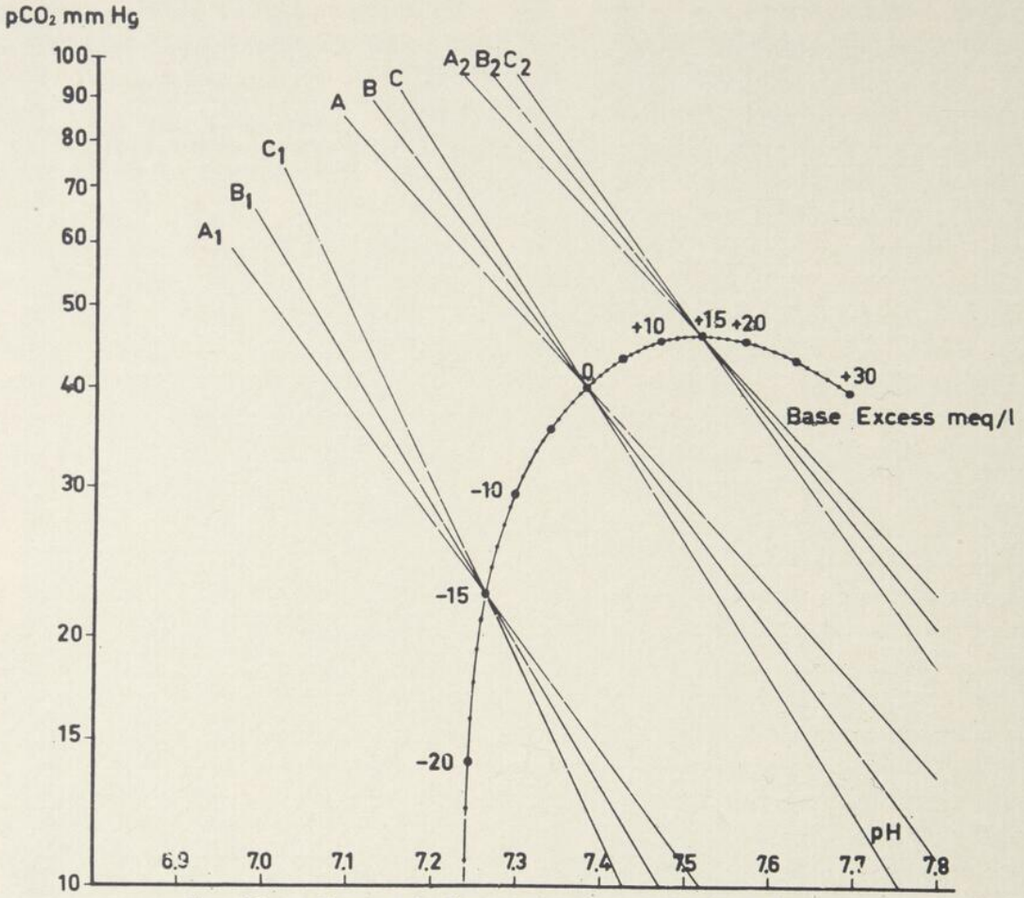


Fig. 10 — Courbe de l'excès de tampons à partir de la titration de plasma soumis à des charges variables d'acide ou d'alcalin. (Reproduit avec permission du Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation).

celer facilement et en série la plupart des écarts significatifs du CO_2 total plasmatique.

Le clinicien qui possède une détermination précise de pH sanguin et de CO_2 total plasmatique est en mesure d'apprécier toute situation anormale de l'équilibre acido-basique. Encore faut-il qu'il puisse manipuler l'équation d'Henderson-Hasselbach et les nomogrammes qui en découlent pour évaluer dans un premier temps le pCO_2 et les bicarbonates plasmatiques. Une fois qu'il possède les trois variables de l'équation Henderson-Hasselbach, il doit décider dans quelle mesure les anomalies observées sont primitives ou secondaires l'une à l'autre. On sait en effet qu'une acidose métabolique entraînera une compensation respiratoire par hyperventilation, l'alcalose métabolique ayant toutefois moins d'influence sur la respiration (18). D'une façon analogue, une anomalie initialement respiratoire influencera le taux des bicarbonates plasmatiques de deux façons: la première, immédiate, par titration du sang et du plasma avec l'acide carbonique formée ou relâchée; la seconde, par compensation rénale

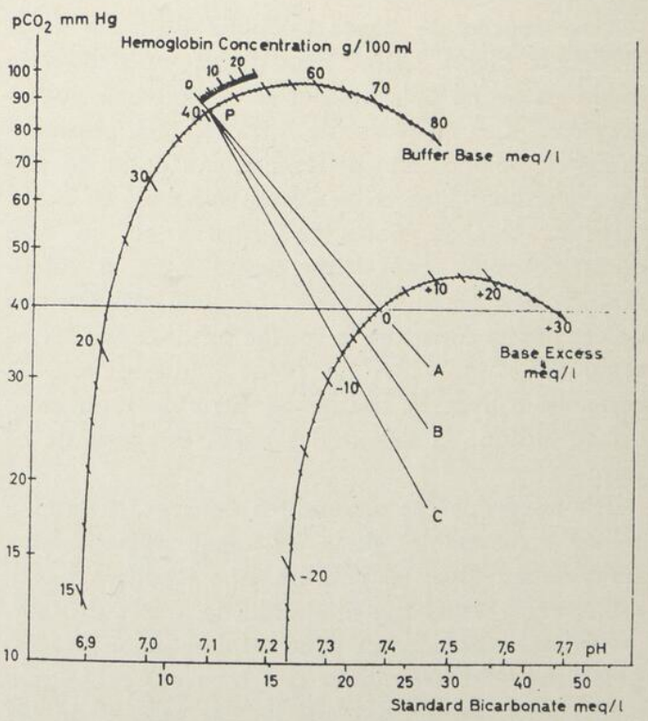


Fig. 11 — Courbe des bases tampons intégrée à celle de l'excès de tampons. (Reproduit avec permission du Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation).

tubulaire caractérisée par une augmentation ou une diminution de la réabsorption de l'ion bicarbonate sous l'influence des variations du pCO_2 (20, 21). C'est ici que le clinicien averti a l'occasion de se servir de son expérience. L'histoire clinique et l'examen physique lui sont d'un précieux secours. Il n'est pas surpris, par exemple, de trouver des bicarbonates plasmatiques à 35 mEq/L chez un emphysémateux qui présente une acidose respiratoire chronique avec un pCO_2 à 70 mm Hg et un pH sanguin bien compensé à 7.37.

Les nombreuses méthodes introduites dans le but d'alléger la tâche d'interprétation du clinicien en tentant d'éliminer l'effet du pCO_2 sur les bicarbonates soit par la standardisation du pCO_2 soit par la mesure des bases tampons, commandent certaines critiques. Il faut d'abord souligner que l'emploi de plasma séparé pour mesurer les bicarbonates standards ou la réserve alcaline peut comporter un facteur d'erreur. En effet, nous l'avons vu, la pente d'une courbe de titration varie selon le taux d'hémoglobine et toute variation anormale de cette dernière modifiera la mesure de la réserve alcaline ou des bicarbonates standards.

La technique d'Astrup et toutes les données qui en découlent assument que les réactions d'équilibre obtenues in vitro sont identiques aux courbes de titration obtenues in vivo. Il est bien démontré aujourd'hui que les courbes de titration in vivo du sang total obtenues chez l'homme comme chez le chien en faisant varier le pCO_2 d'une façon aiguë diffèrent considérablement des courbes obtenues avec ce même sang in vitro (5, 17, 19). On observe en effet que pour une élévation donnée de pCO_2 le taux des bicarbonates s'élève d'une façon plus marquée dans des conditions in vitro que dans l'organisme vivant. Il semblerait que pour une élévation donnée de pCO_2 les phases interstitielle et intracellulaire aient une capacité de tamponnement moindre que la phase intravasculaire. Les bicarbonates engendrés dans cette dernière pourraient donc diffuser en dehors de celle-ci lors d'une élévation de pCO_2 in vivo, ce qui évidemment ne peut se produire in vitro (5, 17, 19).

Enfin la mesure des bases tampons du sang total ou les données obtenues par la technique d'Astrup comporte certains dangers d'interprétation sur le plan thérapeutique car elles ne permettent pas de distinguer la compensation rénale physiologique secondaire à une pathologie respiratoire d'une anomalie primitivement métabolique. Un emphysémateux présentant une acidose respiratoire chronique bien compensée caractérisée par un pH sanguin à 7.35, un pCO_2 à 70 mm Hg et des bicarbonates standards à 34 mEq/L présentera un excès de tampons de 13 mEq/L. Cette dernière valeur ne devrait pas être interprétée comme représentant une alcalose métabolique surajoutée à l'acidose respiratoire. Elle témoigne simplement d'une compensation rénale adéquate qui limite les écarts de pH sanguin. Il est évident qu'une correction intempestive de cet excès de tampons par une charge d'ions hydrogène pourrait précipiter le malade en acidose grave. Si le même emphysémateux présentait un pH sanguin à 7.20 avec un pCO_2 identique, des bicarbonates réels à 27 mEq/L, des bicarbonates standards à 24 mEq/L et un excès de tampons normal à 1.2 mEq/L il faudrait diagnostiquer une acidose métabolique superposée à l'acidose respiratoire ceci malgré un excès de tampons normal. Ces exemples soulignent de nouveau l'importance d'interpréter les données de laboratoire dans une optique physiologique qui repose sur les connaissances et l'expérience du clinicien.

Des discussions récentes sur la terminologie et les méthodes employées pour diagnostiquer les déséquilibres acido-basiques semblent avoir donné naissance à deux écoles qui proposent chacune une approche différente (4, 22, 28). La première que l'on peut qualifier de traditionnelle continue d'évaluer l'équilibre acido-basique en mesurant le système bicarbonate-acide carbonique par le CO_2 total plasmatique et le pH sanguin. La seconde préconise la mesure des bases tampons du sang total ou l'excès de bases tampons en soulignant que ces méthodes permettent plus facilement de mettre en évidence les anomalies métaboliques. Il faut reconnaître que le clinicien, averti des données récentes obtenues in vivo (5, 17, 19) et possédant de solides notions physiologiques, n'a besoin que d'un CO_2 total plasmatique et d'une mesure précise de pH sanguin pour évaluer tout désordre acido-basique si complexe soit-il. La méthode d'Astrup connaît une popularité sans cesse croissante à cause de sa facilité technique. Elle ne présente pas d'avantage réel sur la technique classique et peut même conduire à des erreurs d'interprétation et de traitement. Toutefois, convenablement interprétées, les données qu'elle fournit peuvent rendre les mêmes services que la méthode traditionnelle. Il faut anticiper l'avènement prochain d'électrodes à pCO_2 de ma-

nipulation facile; ces électrodes provoqueront probablement un retour à la méthode classique car, utilisées avec les électrodes de verre, elles permettront la détermination rapide du pH sanguin et du pCO_2 à partir de quelques gouttes de sang capillaire.

Conclusion et résumé

Les méthodes utilisées pour diagnostiquer les déséquilibres acido-basiques ont été décrites en vue d'en souligner les limites. Le clinicien responsable du traitement ne peut interpréter convenablement les données mises à sa disposition par le laboratoire s'il ne maîtrise pas un certain nombre de concepts physiologiques et physico-chimiques fondamentaux. Ces connaissances sont essentielles à l'interprétation adéquate des données de laboratoire, car elles permettent au clinicien d'évaluer correctement les problèmees à la lumière de la symptomatologie clinique et d'instituer une thérapeutique rationnelle.

Summary

The various methods used in evaluating clinical acid-base disorders are described. The technical difficulties or advantages involved are pointed out. Limitations in interpreting such data as total carbon dioxide content, whole blood buffer base, standard bicarbonate and base excess are reviewed. No system can be used properly by the clinician unless the latter possesses adequate physiological knowledge. The traditional measurements of total plasma carbon dioxide content, blood pH and derived pCO_2 remain the most physiological guides in evaluating acid-base disturbances. The newer systems such as standard bicarbonate and base excess offer the advantage of technical ease and rapidity. However skillful interpretation of these data is mandatory lest serious therapeutic errors occur.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASTRUP, P.: A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma. Total content of carbon dioxide in plasma and bicarbonate content in separated plasma at a fixed carbon dioxide tension (40 mm Hg). *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **8**: 33, **1957.**
2. ASTRUP, P. et JORGENSEN, K.: The acid-base metabolism. A new approach. *Lancet*, **1-2**: 1035, 1960.
3. ASTRUP, P.: A new approach to acid-base metabolism. *Clin. Chem.*, **7**: 1, 1961.
4. BUNKER, J. P.: The great trans-Atlantic acid-base debate. *J. Anesth.*, **26**: 591, 1965.
5. COHEN, S. J.; NEWTON, C. B. jr. et SCHWARTZ, W. B.: The nature of the carbon dioxide titration curve in the normal dog. *J. Clin. Invest.*, **435**: 777, 1964.
6. CREESE, R.; LEDINGHAM, J. M.; NEIL, M. W. et VERE, D. W.: The terminology of acid-base regulation. *Lancet*, **1**: 419, 1962.
7. DAVENPORT, H. W.: The ABC of acid-base chemistry. 4e éd. The University of Chicago Press, édit., Chicago, Illinois, 1958.
8. ELKINTON, J. R. et DANOWSKI, T. S.: The body fluids. The William and Wilkins Co., édit., Baltimore, 1955.
9. HASSELBACH, K. A.: Elektrometrische Reaktions Bestimmung. Kohlensaurehaltiger, Flussigkeiten. *Biochem. Z.* **30**: 317, 1910.
10. HAVARD, R. E. et KERRIDGE, P. T.: An immediate acid change in shed blood. *Biochem. J.*, **23**: 600, 1929.
11. HENDERSON, L. J.: The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Amer. J. Physiol.*, **21**: 427, 1908.
12. HENDERSON, L. J.: On the neutrality equilibrium in blood and protoplasm. *J. Biol. Chem.*, **7**: 29, 1909.
13. HENDERSON, L. J.: Blood. p. 40-59. Yale University Press, édit., New Haven, 1928.
14. JORGENSEN, K. et ASTRUP, P.: Standard bicarbonate. Its clinical significance and a new method for its determination. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **9**: 122, 1957.
15. MELLEMGAARD, K. et ASTRUP, P.: Quantitative determination of surplus amount of acid or base in the human body. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **12**: 172, 1960.
16. McLEAN, F. C.: Application of the law of chemical equilibrium (Law of mass action) to biological problems. *Physiol. Rev.*, **18**: 495, 1938.
17. NEWTON, C. B.; COHEN, J. J. et SCHWARTZ, W. B.: Carbon dioxide titration curve of normal man. Effect of increasing degree of acute hypercapnia on acid-base equilibrium. *New Eng. J. Med.*, **272**: 6, 1965.
18. POPPELL, J. W.; VANAMEE, P.; ROBERTS, K. E. et RANDALL, H. T.: The effect of ventilatory insufficiency on respiratory compensations in metabolic acidosis and alkalosis. *J. Lab. Clin. Med.*, **47**: 885, 1956.
19. SCHWARTZ, W. B.: The defense against respiratory acidosis. *Anesth. Analg.*, **44**: 2, 1965.
20. SCHWARTZ, W. B.; FALBRIARD, A. et LEMIEUX, G.: The kinetics of bicarbonate reabsorption during acute respiratory acidosis. *J. Clin. Invest.*, **38**: 939, 1959.
21. SCHWARTZ, W. B.; LEMIEUX, G. et FALBRIARD, A.: Renal reabsorption of bicarbonate during acute respiratory alkalosis. *J. Clin. Invest.*, **38**: 2197, 1959.
22. SCHWARTZ, W. B. et RELMAN, A. S.: A critique of the parameters used in the evaluation of acid-base disorders. *New Eng. J. Med.*, **268**: 1382, 1963.
23. SEVERINGHAUS, J. W. et BRADLEY, A. F.: Electrodes for blood pO_2 and pCO_2 determination. *J. Appl. Physiol.*, **13**: 515, 1958.
24. SIGGAARD ANDERSEN, O.; ENGEL, K.; JORGENSEN, K. et ASTRUP, P.: A micro method for determination of pH. Carbon dioxide tension base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **12**: 172, 1960.
25. SIGGAARD ANDERSEN, O. et ENGEL, K.: A new acid-base nomogram. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **12**: 177, 1960.
26. SINGER, R. B. et HASTINGS, A. B.: An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine* (Balt.), **27**: 223, 1948.
27. SINGER, R. B.: New diagram for visualization and interpretation of acid-base changes. *Amer. J. Med. Sci.*, **221**: 199, 1951.
28. Statement on acid-base terminology. Report of the ad hoc committee of the New York Academy of Sciences Conference (Nov. 23-24, 1964). *Ann. Int. Med.*, **63**: 885, 1965.
29. VAN SLYKE, D. D. et CULLEN, G. E.: Studies of acidosis. I - The bicarbonate concentration of the blood plasma, its significance and its determination as a measure of acidosis. *J. Biol. Chem.*, **30**: 289, 1917.
30. VAN SLYKE, D. D.: Studies of acidosis. II - A method for the determination of carbon dioxide acid carbonates in solution. *J. Biol. Chem.*, **30**: 347, 1917.
31. VAN SLYKE, D. D.; STILLMAN, E. et CULLEN, C. E.: Studies of acidosis. XIII - A method for titrating the plasma bicarbonate content of the plasma. *J. Biol. Chem.*, **38**: 167, 1919.
32. VAN SLYKE, D. D.: Note on a portable form of the manometric gas apparatus and on certain points in the technique of its use. *J. Biol. Chem.*, **73**: 121, 1927.
33. VAN SLYKE, D. D.; SENDROY, J. jr.; HASTINGS, A. B. et NEILL, J. M.: Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. X. The solubility of carbon dioxide at 33° in water salt soluttion, serum and blood cells. *J. Biol. Chem.*, **78**: 765, 1928.
34. VAN SLYKE, D. D. et SENDROY, J. jr.: Line charts for graphic calculations by the Henderson--Hasselbach equation and for calculating plasma carbon dioxide content from whole blood content. *J. Biol. Chem.*, **79**: 781, 1928.

ÉVALUATION CLINIQUE DES DÉSÉQUILIBRES ACIDO-BASIQUES

II. QUELQUES APPLICATIONS PRATIQUES [1]

Michèle GAGNAN-BRUNETTE [2] et Guy LEMIEUX [3]

Dans un article précédent les principales méthodes utilisées pour déceler les anomalies de l'équilibre acido-basique ont été décrites et critiquées (2). Quelques exemples cliniques seront commentés ici afin de démontrer l'importance d'intégrer certains concepts fondamentaux, de prime abord un peu arides, dans la pratique médicale quotidienne. Les données présentées ont été déterminées par la méthode d'Astrup à partir du sang veineux (1). La valeur d'excès de tampons a été calculée en multipliant par un facteur de 1.2 l'écart des bicarbonates standards par rapport à leur normale (23 mEq/L) (1). La détermination du CO_2 total sur les urines a été faite par la méthode manométrique de Van Slyke (12). Les anomalies acido-basiques présentées par chacun des cas rapportés seront illustrées chronologiquement sur diagramme (3).

[1] Laboratoire de Néphrologie, Hôtel-Dieu de Montréal et Département de Médecine, Université de Montréal.
[2] M.Sc., F.R.C.P.(C).
[3] Professeur agrégé de Médecine.

ACIDOSE MÉTABOLIQUE (DRAINAGE DES VOIES BILIAIRES)

TALEAU I

Date	*pH Sanguin Veineux*	*pCO_2 mm Hg*	*HCO_3 réels mEq/L*	*HCO_3 standards mEq/L*	*Excès de tampons mEq/L*
31 mars		Cholecystectomie			
14 avril	7.13	22	6.5	8	— 18
15 avril	7.25	33	13.5	14	— 10.8
16 avril	7.28	33	15	14.5	— 9.5
18 avril	7.35	33	17.0	17.5	— 6.6
20 avril	7.38	35	19.0	20	— 3.6
23 avril	7.39	39	22.0	22	— 1.2

E.R. — B 63 332

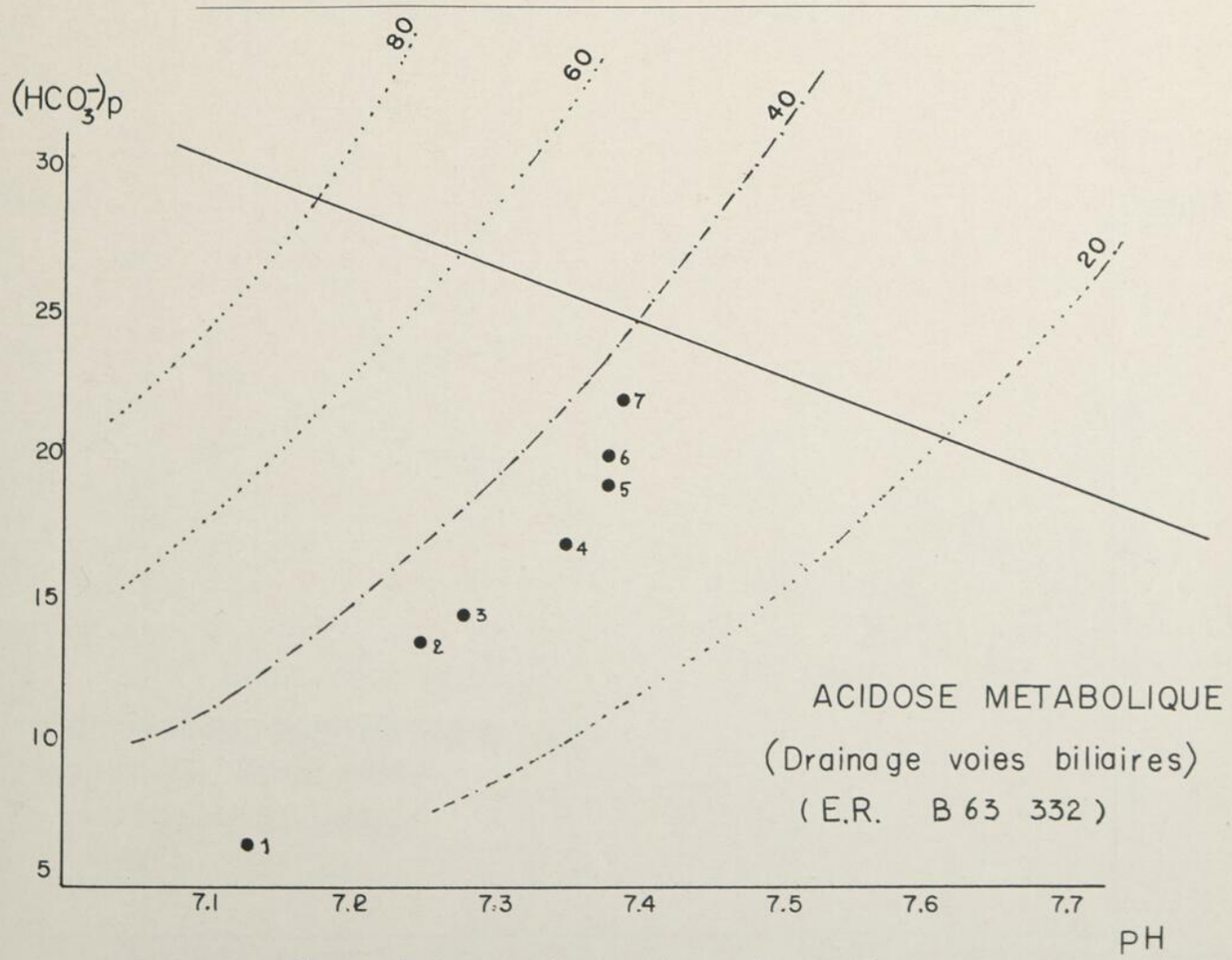


Fig. 1 — Acidose métabolique par drainage des voies biliaires.
Les chiffres accompagnant chacun des points indiquent l'ordrechronologique.

ACIDOSE MÉTABOLIQUE

Observation 1

Acidose métabolique secondaire à un drainage des voies biliaires (Tableau I et Fig. 1).

Un homme de 65 ans est hospitalisé pour ictère par obstruction calculeuse. Le 31 mars il subit une cholécystectomie avec cholédochotomie et drainage biliaire. Durant les huit premiers jours qui suivent l'intervention, le drainage ramène de 700 à 900 cc de bile chaque jour. Le patient est nauséeux, refuse de s'hydrater ou de s'alimenter et présente de la diarrhée à plusieurs reprises. L'état général se détériore et le treizième jour après l'intervention le patient devient inconscient. A ce moment l'urée sanguine est à 425 mgm% et la créatinine plasmatique à 13 mgm%. Un bilan acido-basique révèle une acidose métabolique grave avec un pH sanguin à 7.13, des bicarbonates réels à 6.5 mEq/L et un pCO_2 à 22 mm Hg. Le patient reçoit 400 mEq de bicarbonate de sodium par voie intraveineuse en deux jours et demi; cette thérapeutique rétablit rapidement le bilan acido-basique ainsi que l'état général.

L'origine du déséquilibre acido-basique est ici évidente; le drainage important de bile qui est riche en bicarbonates a entraîné une acidose accentuée par le jeûne, le catabolisme et la diarrhée. La compensation respiratoire s'est manifestée par une baisse du pCO_2. Cette compensation bien qu'insuffisante est tout de même importante puisque dans les mêmes circonstances, un pCO_2 normal

ACIDOSE MÉTABOLIQUE (INTOXICATION AU NH_4Cl)

TABLEAU II

Date	*pH Sanguin Veineux*	*pCO_2 mm Hg*	*HCO_3 réels mEq/L*	*HCO_3 standards mEq/L*	*Excès de tampons mEq/L*
22 sept.	6.87	24	4	5	—21.6
23 sept.	7.40	32	18.5	19	— 2.8
24 sept.	7.40	44	25.5	25.5	3.0
26 sept.	7.38	41	23	23	0
2 oct.	7.30	53	24.5	24	1.2
8 oct.	7.42	45	27.5	27.5	5.4

L.D. — B 53 908

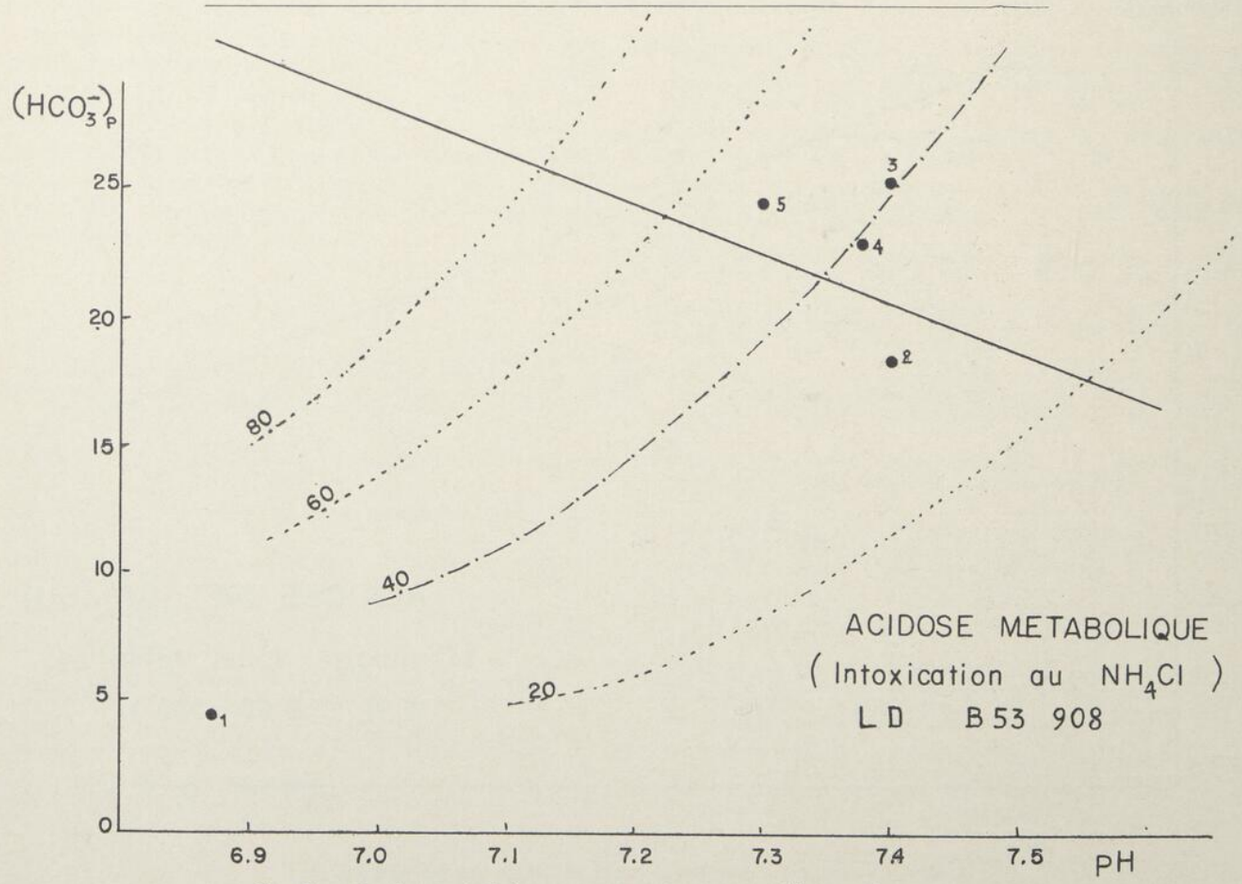


Fig. 2 — Acidose métabolique par intoxication au chlorure d'ammonium.

à 40 mm Hg aurait entraîné une chute du pH sanguin à 6.80 ce qui est incompatible avec la vie.

Observation 2

Acidose métabolique par intoxication au chlorure d'ammonium (Tableau II et Fig. 2).

Un homme de 67 ans est hospitalisé pour une dysurie importante apparue depuis trois semaines. Une infection urinaire est traitée par l'administration de plusieurs antibiotiques et, durant un mois, par une dose quotidienne de 4 gm de chlorure d'ammonium. L'état général du patient se détériore progressivement et le 22 septembre on observe un coma franc dont l'explication est d'abord obscure. On découvre alors une acidose

ALCALOSE MÉTABOLIQUE (SUCCION GASTRIQUE)
(SUIVIE D'UNE ACIDOSE MÉTABOLIQUE PAR ENTÉRITE À STAPHYLOCOQUE)

TABLEAU III

Date	*pH Sanguin Veineux*	*pCO_2 mm Hg*	*HCO_3 réels mEq/L*	*HCO_3 standards mEq/L*	*Excès de tampons mEq/L*
		Néphrectomie			
14 avril	7.45	39.5	26	26	3.6
16 avril	7.59	40	36	36	15.6
17 avril	7.59	52	44	40.5	19.8
18 avril	7.49	50	36	35	14.4
20 avril	7.44	41	26.5	26.5	4.2
21 avril	7.46	35	23.5	24	1.2
22 avril	7.43	33	20.5	21	— 2.4
23 avril	7.39	27	15	16.5	— 7.8
24 avril	7.50	33	24.2	25	2.4
25 avril	7.46	40	27	27	4.8

M.L. — 64-64733

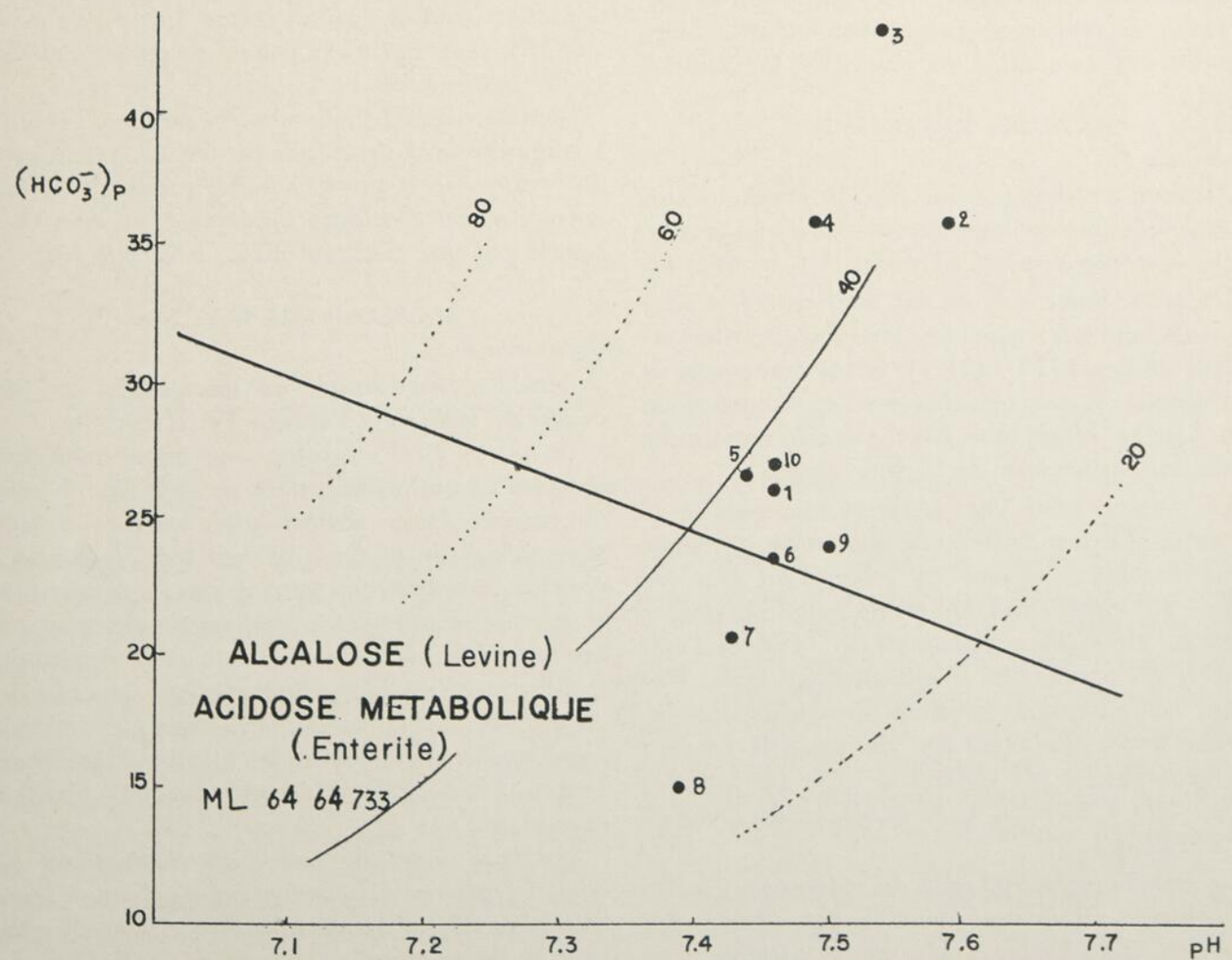


Fig. 3 — Alcalose métabolique par aspiration gastrique suivie d'une acidose métabolique par entérite à staphylocoque.

métabolique grave signée par un pH sanguin à 6.87, des bicarbonates réels à 4 mEq/L, un pCO_2 à 24 mm Hg et une déficience de bases tampons de 21.6 mEq/L.

Le patient en choc reçoit en perfusion des vasopresseurs ainsi que 440 mEq de bicarbonate de sodium en quelques heures. La correction de l'acidose est rapide mais l'état général ne cesse de s'aggraver et le patient meurt deux semaines plus tard. L'autopsie révèle une pyonéphrose bilatérale.

Nous sommes ici en présence d'une acidose métabolique extrême secondaire à une intoxication au chlorure d'ammonium. Cet exemple illustre le danger d'employer le chlorure d'ammonium comme acidifiant urinaire (avec des résultats aléatoires) lorsque la fonction tubulaire est inadéquate, ce qui se rencontre fréquemment chez le sujet âgé. Une charge thérapeutique d'ions hydrogène, dont l'effet n'est que transitoire chez l'individu normal à cause de l'excrétion urinaire accrue d'ammoniaque (8), risque en effet de s'accumuler et d'entraîner une acidose métabolique grave. Notons, dans le cas présent, une compensation respiratoire incomplète qui permet cependant le maintien du pH sanguin à la limite de la viabilité.

ALCALOSE MÉTABOLIQUE

Observation 3

Alcalose métabolique par succion gastrique suivie d'acidose métabolique secondaire à une entérocolite à staphylocoque (Tableau III et Fig. 3).

Un jeune homme de 26 ans est hospitalisé pour douleurs lombaires gauches. Une hypertension artérielle sévère (230/140) est alors découverte et investiguée. L'angiographie met en évidence un rein gauche atrophique avec sténose importante et pseudo-anévrysme de l'artère rénale.

Le patient subit une néphrectomie gauche le 14 avril. Le lendemain, une dilatation gastrique aiguë nécessite la mise en place d'un tube de Levine qui ramènera 5,300 ml de liquide gastrique dans les trois jours suivants. Le 16 avril l'état général est précaire et le patient oligurique. Des bilans acido-basiques révèlent une alcalose métabolique grave atteignant son maximum le 17 avril et signée par un pH sanguin à 7.59, des bicarbonates réels à 44 mEq/L et un excès de tampons à 19.8 mEq/L.

Le malade reçoit 900 mEq de sodium sous forme de chlorure en quatre jours ce qui rétablit son équilibre acido-basique. Durant la correction on observe des urines alcalines et une excrétion de bicarbonate de l'ordre de 150 mEq.

Le 21 avril le patient présente une diarrhée abondante. Cette dernière devient alarmante et une entérocolite à staphylocoque se confirme. On assiste alors au développement d'une acidose métabolique avec chute des bicarbonates plasmatiques réels de 23.5 à 15 mEq/L. Des transfusions, l'administration d'albumine humaine et de bicarbonate de sodium ainsi qu'une antibiothérapie vigoureuse ont raison de cette nouvelle complication en quelques jours.

La pathogénie de l'alcalose semble évidente: en trois jours, 5,300 ml de liquide gastrique contenant 845 mEq de chlore et 640 mEq d'ions hydrogène furent drainés. La correction de cette alcalose ne peut s'expliquer entièrement par l'excrétion rénale modérée de bicarbonate. D'autres facteurs ont pu intervenir tels le catabolisme post-opératoire et la réexpansion de la phase extra-cellulaire induite par l'administration de chlorure de sodium (4, 5). Notons enfin que la compensation respiratoire d'une alcalose métabolique n'est jamais complète (6). Dans le cas présent, une compensation parfaite aurait exigé un pCO_2 à 72 mm Hg, taux qui n'est jamais rencontré dans de telles circonstances.

L'acidose métabolique observée durant l'entérite à staphylocoque s'explique facilement par la perte de bicarbonate dans le liquide intestinal. Il faut noter que cette acidose modérée était bien compensée par une chute de pCO_2 à 27 mm Hg.

ALCALOSE RESPIRATOIRE

Observation 4

Alcalose respiratoire par intoxication au salicylate de méthyle (Tableau IV et Fig. 4).

Le matin du 15 octobre une jeune institutrice absorbe 30 gm de salicylate de méthyle. A midi, un premier bilan acido-basique révèle un léger abaissement du pCO_2 à 34 mm Hg. A minuit la patiente présente des convulsions et devient inconsciente. La respiration est rapide et la sudation profuse. On note alors une alcalose respiratoire franche avec un pH sanguin à 7.50, un pCO_2 à 20 mm Hg et des bicarbonates réels à 15 mEq/L. Dans les heures suivantes les bicarbonates s'abaissent à 11 mEq/L et le pH sanguin redevient normal à 7.41.

Un taux élevé de salicylate plasmatique (74 mgm%) nécessite l'installation d'une dialyse péritonéale. Cette dernière s'avère efficace car elle permet l'extraction de 8 gm de salicylate avec

ALCALOSE RESPIRATOIRE (INTOXICATION AU SALICYLATE DE MÉTHYLE)

TABLEAU IV

Date	*pH Sanguin Veineux*	*pCO_2 mm Hg*	*HCO_3 réels mEq/L*	*HCO_3 standards mEq/L*	*Excès de tampons mEq/L*
15 octobre	7.42	34	21.0	21.5	— 1.8
16 octobre A.M.	7.50	20	15.0	16.5	— 7.8
16 octobre P.M.	7.41	18	11.2	12.5	— 12.5
17 octobre	7.46	27.5	18.2	19.5	— 4.2
18 octobre	7.44	35	22.2	23.0	0
19 octobre	7.44	41	26.5	26.5	3
20 octobre	7.41	40	24.0	24.0	1.2

L.M. — B 54 882

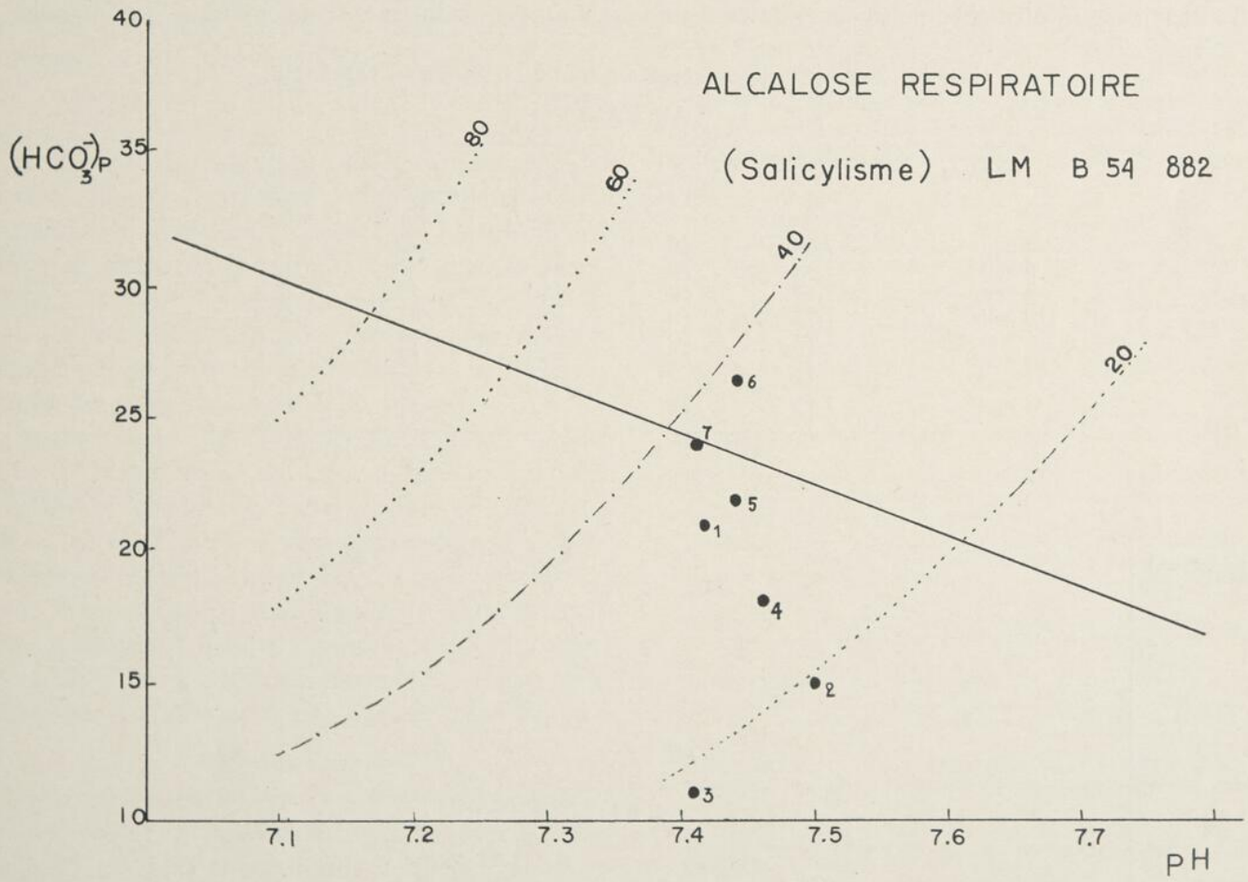


Fig. 4 — Alcalose respiratoire par intoxication au salicylate de méthyle.

amélioration rapide de l'état clinique de la patiente. Le lendemain matin le pCO_2 est passé de 18 à 28 mm Hg et l'alcalose respiratoire se corrige rapidement.

Abstraction faite de l'histoire clinique, les données obtenues dans l'après midi du 16 octobre sont théoriquement compatibles avec une acidose métabolique ou une alcalose respiratoire parfaitement compensées. Toutefois, aux yeux du clinicien, l'hypothèse d'une alcalose respiratoire doit retenir l'attention car, au cours d'une acidose métabolique grave, la compensation respiratoire n'est jamais aussi parfaite (6).

La chute importante de bicarbonates plasmatiques observée au cours de cette alcalose respiratoire est d'abord et avant tout secondaire à l'élimination accrue de CO_2 par la respiration et à une diurèse en bicarbonate secondaire à l'abaissement du pCO_2 (10). Il faut souligner que pour un tel degré d'hyperventilation, l'absence totale de chute des bicarbonates plasmatiques aurait entraîné une élévation de pH sanguin à 7.64 ce qui est incompatible avec la vie. L'effet bénéfique de la dialyse péritonéale est probablement en relation avec l'extraction de salicylates ce qui a permis de diminuer l'action de ces derniers sur le centre

respiratoire et d'amener une élévation progressive du pCO_2. On reconnaît qu'une acidose métabolique peut suivre l'alcalose respiratoire lors d'une intoxication salicylée (7, 11). Cette acidose serait due à l'accumulation de métabolites acides sous l'action des salicylates sur le métabolisme des hydrates de carbone (7). Cette complication est évidemment masquée lorsque les patients sont traités par dialyse.

ACIDOSE RESPIRATOIRE COMPLIQUÉE D'UNE ALCALOSE MÉTABOLIQUE

Observation 5

Acidose respiratoire chronique secondaire à une bronchite asthmatique et compliquée d'une alcalose métabolique (Tableau V et Fig. 5).

Une femme de 60 ans, emphysémateuse, souffrant de bronchite asthmatique depuis sept ans, est hospitalisée pour aggravation de sa dyspnée. On note une acidose respiratoire chronique bien compensée par une élévation des bicarbonates plasmatiques qui permet le maintien d'un pH sanguin normal à 7.38. A partir du 7 mai la patiente reçoit en quatre jours 650 mEq de lactate de sodium par voie intraveineuse afin de potentialiser l'action des broncho-dilatateurs. Le 10 mai, l'état général s'aggrave subitement, la malade se cyanose et

ACIDOSE RESPIRATOIRE COMPLIQUÉE D'UNE ALCALOSE MÉTABOLIQUE

TABLEAU V

Date	*pH Sanguin Veineux*	*pCO_2 mm Hg*	*HCO_3 réels mEq/L*	*HCO_3 standards mEq/L*	*Excès de tampons mEq/L*
4 mai	7.38	60	35	30	8.4
6 mai	7.38	73	44	39	19.2
8 mai	7.47	68	48.5	45	26.4
10 mai	7.51	70	56	54	39.5
11 mai	7.43	80	54	48	30.0
12 mai	7.34	87	46	42	22.8
13 mai	7.36	85	41	37	16.8
14 mai	7.33	74	38	35	14.4

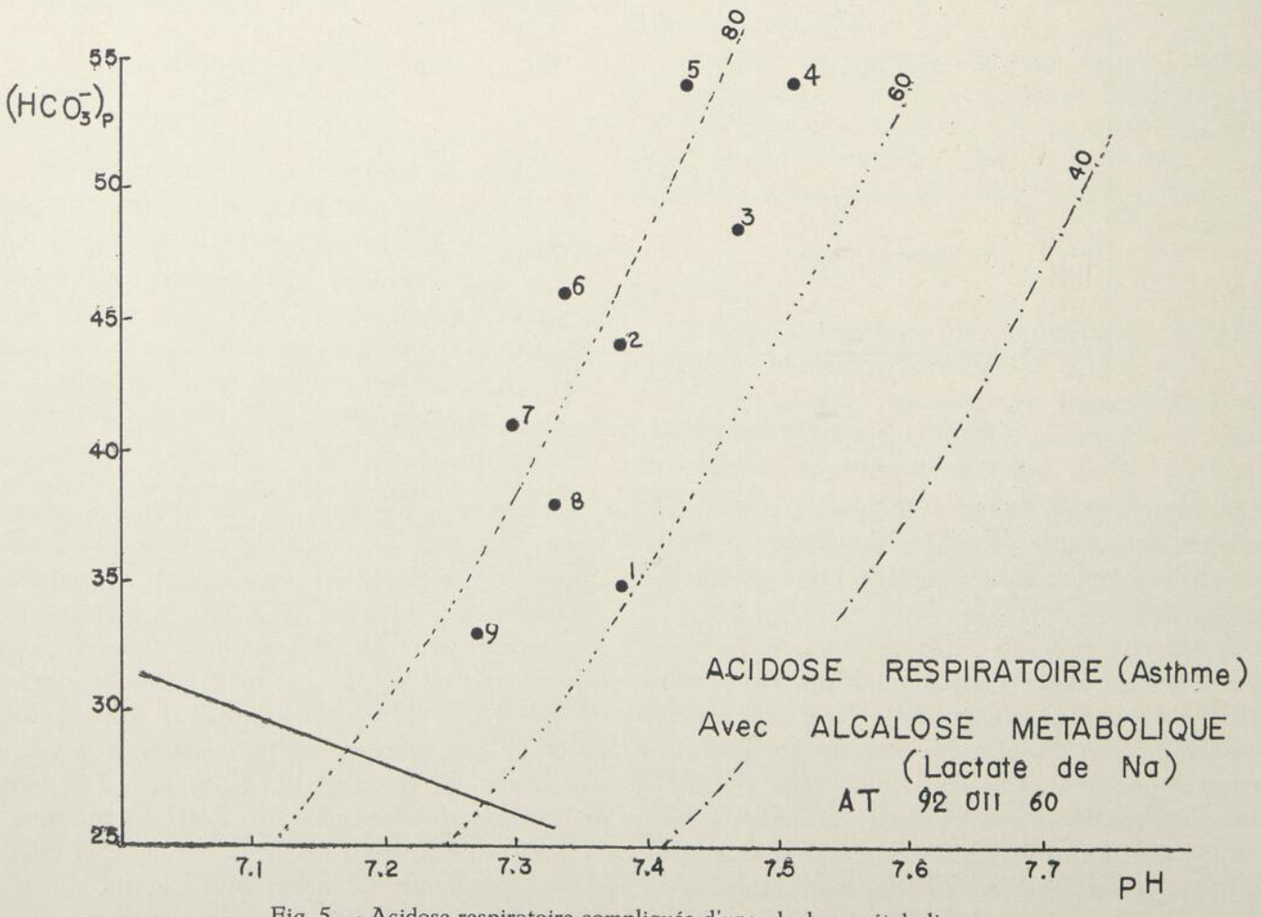


Fig. 5 — Acidose respiratoire compliquée d'une alcalose métabolique.

présente un épisode convulsif transitoire. A ce moment les bicarbonates réels sont à 56 mEq/L et le pH sanguin atteint 7.51. On note une hypokaliémie à 2.6 mEq/L.

La patiente reçoit 500 mgm d'acetazolamide par jour, ce qui provoque une diurèse importante en bicarbonate de l'ordre de 400 mEq en deux jours et demi. Simultanément on observe une chute des bicarbonates plasmatiques réels qui passent de 56 à 38 mEq/L.

L'acidose respiratoire semblait parfaitement compensée lors de l'admission. Une génération accrue d'ions bicarbonates ainsi qu'un taux augmenté de réabsorption tubulaire sous l'effet d'un pCO_2 élevé sont responsables de cette compensation d'origine rénale (9). Le lactate de sodium, rapidement métabolisé en bicarbonate, a été retenu par les tubules rénaux sous l'effet du pCO_2 élevé. Cette accumulation d'alcalin a provoqué l'alcalose métabolique importante compliquant l'acidose respiratoire initiale. L'acetazolamide, en bloquant la réabsorption tubulaire exagérée, a permis une diurèse importante en bicarbonate pour ramener l'excès de tampons de 40 à 20 mEq/L.

Ce cas permet de souligner deux points importants. Il faut d'abord se garder, dans une acidose respiratoire chronique bien compensée, de considérer un excès de tampons comme le reflet d'une alcalose métabolique associée; il s'agit simplement d'une compensation physiologique. D'autre part, cette observation illustre l'importance d'interpréter les résultats de laboratoire dans une optique physiologique et à la lumière des événements cliniques.

Conclusion et résumé

Diverses anomalies de l'équilibre acido-basique rencontrées chez cinq malades ont été présentées et discutées. Ces observations montrent la nécessité d'interpréter correctement les données de laboratoire. Des données telles que "bicarbonates standards" et "excès de tampons" doivent être interprétées dans un contexte clinique et physiologique si l'on veut éviter des erreurs sérieuses sur le plan thérapeutique. Le pH sanguin demeure le meilleur guide dans l'option d'une thérapeutique car il constitue le critère principal du degré de compensation d'une anomalie acido-basique. Encore faut-il qu'il soit déterminé avec précision dans des conditions anaérobiques et de préférence sur du sang artériel ou capillaire.

Summary

Five clinical examples of acid-base disorders are presented and discussed in the light of clinical and laboratory findings. Proper physiological knowledge is required for adequate interpretation of these data. Misinterpretation of such data as standard bicarbonate and base excess may lead to serious therapeutic errors. Blood pH determined under proper conditions remains the best guide for rational therapy.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASTRUP, P.; JORGENSEN, K.; SIGGAARD ANDERSEN, O. et ENGEL, K.: Acid-base metabolism: A new approach. *Lancet*, **1**: 1035, 1960.
2. GAGNAN-BRUNETTE, M. et LEMIEUX, G.: Evaluation clinique des déséquilibres acido-basiques. I. Les méthodes d'évalution et leur critique. *Union Méd. Canad.*, **95**: 621-630, 1966.
3. HENDERSON, L. J.: Blood, p. 40-59. Yale University Press, édit., New Haven, 1928.
4. LEMIEUX, G. et GERVAIS, M.: Acute chloride depletion alkalosis: effect of anions on its maintenance and correction. *Amer. J. Physiol.*, **207**: 1279, 1964.
5. LEMIEUX, G.; GERVAIS, M.; MEYERS, J. et PARENTEAU, J.: The effect of selective ionic restriction in the development of gastric alkalosis. *Clin. Res.*, **12**: 201, 1964.
6. POPPELL, J. W.; VANAMEE, P.; ROBERTS, K. E. et RANDALL, H. T.: The effect of ventilatory insufficiency on respiratory compensation in metabolic acidosis and alkalosis. *J. Lab. Clin. Med.*, **47**: 885, 1956.
7. ROBIN, E. D.; DAVIS, R. P. et REES, S. B.: Salicylate intoxication with special reference to the development of hypokalemia. *Amer. J. Med.*, **26**: 869, 1959.
8. SARTORIUS, O. W.; ROEMMELT, J. C. et PITTS, R. F.: The renal regulation of acid-base balance in man. IV. The nature of the renal compensation in ammonium chloride acidosis. *J. Clin. Invest.*, **28**: 423, 1949.
9. SCHWARTZ, W. B.; FALBRIARD, A. et LEMIEUX, G.: The kinetics of bicarbonate reabsorption during acute respiratory acidosis. *J. Clin. Invest.*, **38**: 939, 1959.
10. SCHWARTZ, W. B.; LEMIEUX, G. et FALBRIARD, A.: Renal reabsorption of bicarbonate during respiratory alkalosis. *J. Clin. Invest.*, **38**: 2197, 1959.
11. SINGER, R. B.: The acid-base disturbance in salicylate intoxication. *Medicine*, **33**: 1, 1954.
12. VAN SLYKE, D. D.: Note on the portable form of the manometric gas apparatus and on certain points in the technique of its use. *J. Biol. Chem.*, **73**: 121, 1927.

NOUVELLES

VIENT DE PARAÎTRE : GYNÉCOLOGIE PRATIQUE
par le professeur Pierre Meunier

Vendredi, le 18 mars 1966, la présentation d'un volume dû aux Presses de l'Université de Montréal et intitulé: "Gynécologie pratique" a été faite à l'occasion d'un grand colloque tenu sur le campus et qui réunissait les autorités. les professeurs, les anciens et les élèves de l'Université.

Le recteur, M. Roger Gaudry, et le vice-recteur, M. Lucien Piché, ont officiellement présenté à l'auditoire le volume du professeur Pierre Meunier, professeur titulaire de gynécologie et chef de la Section de Gynécologie à l'Hôtel-Dieu de Montréal.

PREMIER BUREAU DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ DES DIRECTEURS MÉDICAUX DES HÔPITAUX DU QUÉBEC INC.

La nouvelle Société des Directeurs Médicaux des Hôpitaux du Québec Inc., née de l'union des deux groupes de directeurs médicaux, s'est réunie pour la première fois, le 19 mars 1966 au Motel des Laurentides, à Québec.

Cette première séance a donné lieu à l'élection des membres du Bureau de Direction. Le docteur Marcel Lapointe de Chicoutimi a été élu à la présidence, le docteur J. Ralph Boutin de Montréal à la vice-présidence, le docteur Pierre St-Georges de Montréal au secrétariat et à la trésorerie, les docteur Michel Leclerc de Matane et François Laramée de Montréal au directorat. Les membres du Conseil sont les officiers déjà mentionnés, auxquels s'ajoutent les docteurs de la Broquerie Fortier et J. A. Chabot de Québec, J. Calixte Dagneau de Sherbrooke et Louis Henri Gatien de Lachine.

CHOIX DES MEMBRES DE LA COMMISSION DE L'ASSISTANCE MÉDICALE

M. Eric Kierans, ministre de la Santé du Québec, a annoncé la composition de la nouvelle commission de l'assistance médicale qu'a créée la loi sur l'assistance médicale qui entrait en vigueur le 1er avril.

Le docteur Laurent Lizotte, sous-ministre adjoint de la Santé, est nommé président de la commission tandis que les quatre autres membres sont: le docteur J. B. Sutherland, de Montréal, représentant la Fédération des Médecins Spécialistes du Québec, le docteur Gérard Hamel, de Montréal, représentant la Fédération des Omnipraticiens du Québec, M. Gilles D. Bergeron, directeur général de l'administration du Ministère de la Famille et du Bien-être, et M. Claude Castongay, actuaire-conseil de Québec.

La commission de l'assistance médicale a comme fonction de faire enquête sur toute plainte qui serait portée en ce qui regarde l'application de la nouvelle loi de l'assistance médicale.

La commission a pour fonctions: 1) étudier les rapports statistiques et financiers que le ministre de la Santé lui fournira périodiquement; 2) conseiller le ministre de la Santé et le ministre de la Famille et du Bien-être social sur l'application de la loi de l'assistance médicale; 3) recevoir et étudier les plaintes formulées par les assistés sociaux ou les médecins et, le cas échéant, en saisir les organismes appropriés; 4) étudier les rapports statistiques portant sur la pratique médicale et l'utilisation des soins médicaux, et le cas échéant, faire les recommandations nécessaires aux organismes appropriés.

De plus, lorsque le ministre de la Santé croit que les honoraires réclamés ne correspondent pas aux termes de l'entente, aux soins effectivement dispensés, il doit en référer à la Commission qui en décide en dernier ressort à la majorité de ses membres. Si le ministre croit que les soins dispensés n'étaient pas médicalement nécessaires, il doit aussi en référer à la Commission, qui peut saisir de la question le Collège des Médecins et Chirurgiens du Québec.

La commission peut enfin désigner un médecin pour la représenter dans chacune des régions de la province.

LE PROFESSEUR ALBERT JUTRAS, CONFÉRENCIER D'HONNEUR À INDIANAPOLIS

Le Département de Radiologie de l'Indiana University School of Medicine a organisé un cours spécial de radiologie gastro-intestinale qui s'est tenu du 29 mars au 1 avril 1966 à l'Auditorium Emerson Hall du Centre Médical de l'Indiana University. Le docteur Albert Jutras de l'Hôtel-Dieu de Montréal était au nombre des conférenciers invités.

Le 30 mars 1966, le docteur Jutras a traité de l'anatomie et de la physiologie de l'antre pylorique et le 31 mars 1966, il a fait une communication sur la cholestérolose et la cholélithiase.

NOMINATION DU DOCTEUR BERNARD L. P. BROSSEAU À L'ASSOCIATION DES HÔPITAUX DU CANADA

L'Association des Hôpitaux du Canada annonce la nomination du docteur Bernard L. P. Brosseau au poste de directeur-administrateur.

Le docteur Bernard L. P. Brosseau à sa sortie du Corps médical de l'Armée Canadienne a occupé un poste important à l'Ontario Medical Services et il était récemment nommé directeur des relations hospitalières au Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec.

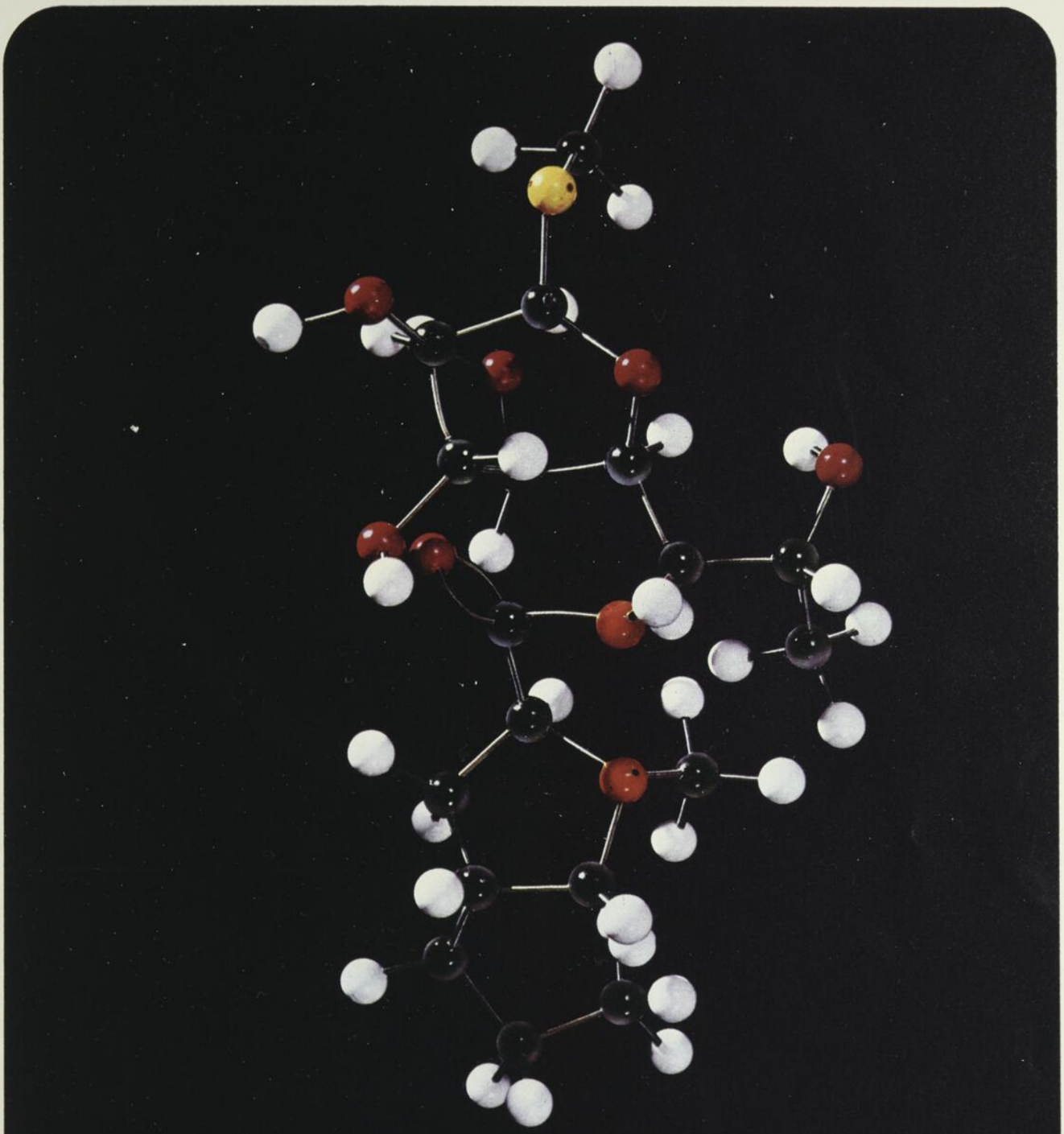
Le docteur Bernard L. P. Brosseau entrera en fonction à la Canadian Hospital Association le 1 septembre 1966.

MÉDAILLE D'OR DÉCERNÉE AU DOCTEUR HANS SELYE

Le New York Academy of Medicine a attribué cette année sa médaille d'or Pirquet au docteur Hans Selye, directeur de l'Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentale de l'Université de Montréal. La médaille d'or Pirquet est la plus haute distinction décernée par l'académie newyorkaise. L'an dernier, elle était allée à un prix Nobel de médecine, le professeur E. L. Tatum.

LE DOCTEUR HANS SELYE EXPOSE SON SYSTÈME DE CLASSEMENT SCIENTIFIQUE

Le docteur Hans Selye, de l'Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentale de l'Université de Montréal, a exposé



antibiotique distinct sur le plan chimique, la

Lincocin

évite les difficultés de la pénicillinothérapie La Lincocin garde son efficacité en présence de pénicillinase/au cours du traitement, on rencontre peu de souches de staphylocoques ou de streptocoques résistantes/ne donne pas lieu à de la résistance croisée pendant son emploi clinique/peut se donner à des malades allergiques à la pénicilline

Lincocin en capsules: Une capsule renferme le monohydrate du chlorhydrate de lincomycine correspondant à 500 mg de lincomycine base, en flacons de 12 et de 100 capsules.

Upjohn

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

Des renseignements supplémentaires vous seront fournis sur demande.

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO

MARQUE DÉPOSÉE LINCOCIN CF3715.2

simple rappel

Neo-Cortef

GOUTTES ET ONGUENT OPHTALMO-AURICULAIRES

traitement topique des yeux et des oreilles qui reste inégalé

Les produits ophtalmo-auriculaires Neo-Cortef permettent d'obtenir simultanément la suppression de l'inflammation et de l'infection dans la chambre antérieure de l'oeil ou dans le conduit auditif externe, grâce à l'action combinée de l'hydrocortisone et de la néomycine.

Gouttes ophtalmo-auriculaires Neo-Cortef à 1.5%

Composition par c.c.:
Acétate d'hydrocortisone.....15 mg (1.5%)
Sulfate de néomycine.....5 mg
(correspondant à 3.5 mg de néomycine base)
Présentation: Concentration à 1.5% en flacon stilli-gouttes de 5 c.c.

Onguent ophtalmo-auriculaire à 0.5% et à 1.5%

Composition par gramme:
Acétate
d'hydrocortisone.....5 mg (0.5%) ou 15 mg (1.5%)
Sulfate de néomycine.....5 mg
(correspondant à 3.5 mg de néomycine base)
Présentation: Concentrations à 0.5% et à 1.5% en tube de 3.5 g avec bec applicateur

Les gouttes et l'onguent ophtalmo-auriculaires Neo-Cortef sont généralement bien tolérés, mais on abandonnera les applications si des signes d'irritation ou de sensibilité devaient apparaître.

Contre-indications: Infections virales de la cornée et de la conjonctive: tuberculose oculaire: maladies fongiques de l'oeil; infections oculaires aiguës et purulentes laissées sans traitement, lesquelles comme d'autres affections causées par des germes infectieux peuvent être dissimulées ou aggravées par le corticoïde.

Réactions secondaires: L'emploi prolongé de corticoïdes peut augmenter la pression intra-oculaire chez certains sujets et dans des maladies qui provoquent un amincissement de la cornée, la perforation de celle-ci est déjà survenue.

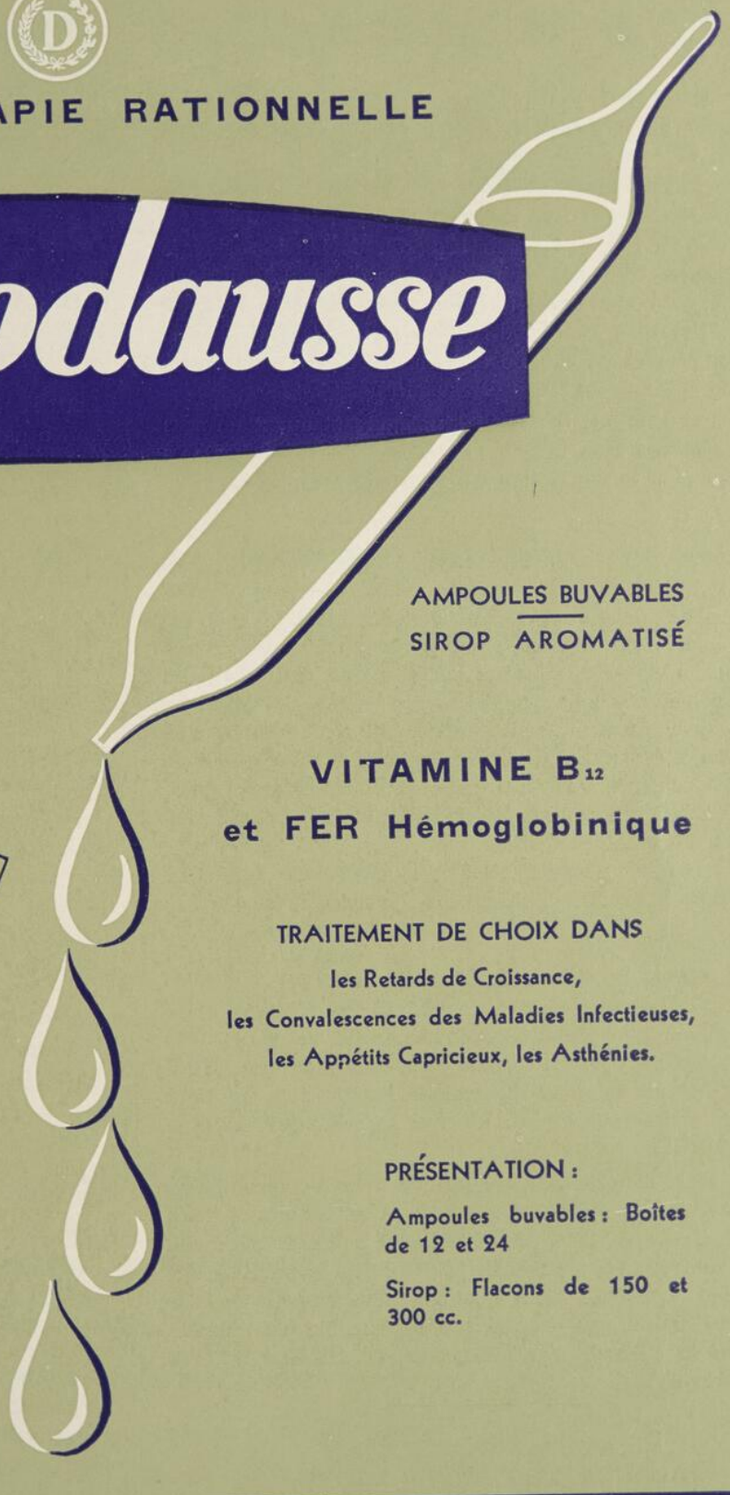
MARQUE DÉPOSÉE: NEO-CORTEF CF 3544.1

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO

Upjohn

HORMONOTHÉRAPIE RATIONNELLE

hormodausse



FORMULE
EXTRAITS TOTAUX DE

Sang de Taureau
Sang de Génisse
Sang de Veau

EXTRAIT DE FOIE DE VEAU

EXTRAIT SPÉCIAL DE LEVURE DE BIÈRE

EXTRAIT SPÉCIAL DE CÉRÉALES

AMPOULES BUVABLES
SIROP AROMATISÉ

VITAMINE B_{12}
et FER Hémoglobinique

TRAITEMENT DE CHOIX DANS
les Retards de Croissance,
les Convalescences des Maladies Infectieuses,
les Appétits Capricieux, les Asthénies.

PRÉSENTATION :
Ampoules buvables : Boîtes de 12 et 24
Sirop : Flacons de 150 et 300 cc.

Herdt & Charton Inc.
2245, RUE VIAU MONTREAL, P.Q.

une système de notation sténographiqune pouvant aider à la classification des travaux de recherche scientifique.

Le docteur Selye a indiqué que sans un tel système la science pourrait bien s'embourber dans ses diverses découvertes.

"Si le nombre des publications médicales continue à augmenter au taux actuel, il sera bientôt impossible pour qui que ce soit de se tenir au courant des progrès de la science, même dans un domaine bien particulier", a-t-il précisé. "C'est là en fait un problème sérieux pour la science".

Le docteur Selye avait pris la parole devant les délégués à la sixième conférence sur les systèmes d'organisation intellectuelle de l'information à l'Université Rutgers. Il a dit que le "Symbolic Shorthand System", SSS, avait déjà servi à classifier plus de 700,000 articles de revues ramassées à l'Institut au cours des 25 dernières années.

Dans ce système, des symboles simples et ayant un sens par eux-mêmes sont utilisés pour des mots techniques très longs ou pour la description d'expériences complexes.

Termes internationaux

Ces symboles sont habituellement établis d'après les mots qu'ils représentent. Par exemple ADR est employé pour signifier adrénaline et devient un signe bien facile à se remémorer. Tous les savants peuvent comprendre ces signes parce qu'ils viennent de termes faciles à reconnaître dans les différents pays du globe.

Le savant, tout en lisant l'article qu'il veut classer, note en sténographie SSS une brève description du contenu de cet article; il indique en plus toutes les relations et les questions possibles reliées à l'expérience décrite, toujours selon un ordre de précédence très strict.

Cette notation abrégée est ensuite copiée sur une fiche et toutes les fiches sont classifiées selon le même ordre strict.

Comme au dictionnaire

Une fois établi l'ordre dans lequel les divers sujets doivent être classifiés, toute carte peut facilement être repérée "même au milieu du plus grand nombre imaginable de fiches, tout aussi facilement qu'une personne peut trouver le mot qu'elle cherche dans le nouveau dictionnaire international Webster lorsqu'elle est familière avec l'ordre de précédence de l'alphabet anglais".

"En plus, le chercheur médical dans un domaine particulier désire non seulement avoir à sa portée des chiffres mais aussi des opinions et des théories possibles pour son travail", a indiqué le docteur Selye. "Fouiller au milieu d'une collection de cartes sur un sujet qui l'intéresse est pour le chercheur scientifique semblable à un exercice de natation au milieu de toutes les possibilités primordiales dans le cadre de son travail".

BOURSE OCTROYÉE AU DOCTEUR ANDRÉ MOISAN

Le docteur André Moisan, professeur au Département de Médecine de la Faculté de Médecine de l'Université Laval, et assistant dans le Service des Maladies cardiovasculaires à l'Hôpital Laval, vient de recevoir, de l'Association canadienne des Compagnies d'Assurance-vie, une bourse de $50,000 qui sera répartie sur une période de cinq ans. Le docteur Moisan reçoit cette somme d'argent pour poursuivre ses études et ses recherches sur les maladies de cœur.

COMITÉ D'ÉTUDE DE LA MORTALITÉ MATERNELLE DU QUÉBEC

Un comité d'étude de la mortalité maternelle du Québec a été formé des médecins suivants: Comité central: les docteurs Roger Brault, président, Michel Bérard, George B. Maughan, René Simard, Suzanne Lemire, Pierre Tremblay; Comité régional de Montréal: les docteurs Pierre Tremblay, président, Lise Fortier, Hugh Power Jr, Roland Vadeboncoeur; Comité régional de Québec: les docteurs Suzanne Lemire, président, Georges Drouin, Jean Turmel.

LE DOCTEUR JEAN ROBERT, CONFÉRENCIER DE L'INSTITUT DE MICROBIOLOGIE ET D'HYGIÈNE DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Sous l'égide des Micro-Hebdo-Actualités, le docteur Jean Robert a parlé de "La tuberculose dans un hôpital général", à l'Institut de Microbiologie et d'Hygiène de l'Université de Montréal, mercredi le 30 mars 1966.

Au cours d'une étude sur la flore microbiologique des sécrétions bronchiques, qui devait le conduire à l'obtention d'une maîtrise ès sciences, le docteur Robert fut frappé par la fréquence des cas de tuberculose dans un hôpital général.

Le soin apporté à plusieurs détails techniques a permis de confirmer bactériologiquement environ trois fois plus de cas cliniques pendant une période de deux ans que les méthodes utilisées antérieurement.

Cette étude, qui porte maintenant sur 133 cas, montre que la tuberculose frappe actuellement les hommes de 40 à 50 ans

PRIX DÉCERNÉ AU DOCTEUR JEAN H. JONCAS

Le prix Hortulane Perron-Desrosiers, de l'Institut de Microbiologie et d'Hygiène de l'Université de Montréal, a été décerné pour la première fois à M. le docteur Jean-H. Joncas, pour l'excellence et les promesses de ses travaux de recherches.

La cérémonie eut lieu mercredi, le 16 mars 1966, à 5 h. p.m., dans la bibliothèque de l'Institut (Pavillon principal de la Recherche), 431, boulevard des Prairies, Laval-des-Rapides.

Ce prix, ainsi qu'une médaille d'argent fruit d'un legs de Madame Hortulane Perron-Desrosiers, est attribuable au jeune chercheur de talent en microbiologie.

Monsieur Jean-H. Joncas est médecin et maître ès sciences, assistant senior de recherche dans le Service des Virus de l'Institut de Microbiologie, chargé d'enseignement à la Faculté de Médecine et Clinical assistant au Montreal Children's Hospital. Il a publié des travaux épidémiologiques originaux sur les diarrhées infantiles à virus, en particulier sur le rôle des adénovirus dans ces affections. Ses travaux sur l'étiologie de la mononucléose infectieuse sont des plus prometteurs.

UNE SECTION DE PSYCHIATRIE INFANTILE, PRÉSAGE D'UN INSTITUT DE PSYCHIATRIE INFANTILE

Le ministre de la Santé, M. Eric Kierans, a annoncé la création, au sein de la Division des Services psychiatriques de son ministère, d'une "section de psychiatrie infantile".

Rynatan*

(Tabules)

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

FORMULE :

Chaque tabule renferme :

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

INDICATIONS :

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

POSOLOGIE :

Adultes: 1 tabule deux fois par jour.

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

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

PRÉSENTATION :

Flacons de 30 et 500 tabules.

AVANTAGES

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

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

Echantillon envoyé aux médecins sur demande.

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

Représentants exclusifs au Canada

Herdt & Charton Inc.

2245 RUE VIAU • MONTRÉAL, P.Q.

*Marque déposée au Canada

Il a annoncé que le directeur de la nouvelle section de psychiatrie infantile du ministère serait assisté d'un comité consultatif sur lequel siégeront des coordinateurs régionaux.

Ce comité consultatif aura pour tâche d'aider la Direction des services psychiatriques à évaluer les besoins et à planifier l'organisation des soins psychiatriques aux enfants par une répartition des moyens aussi judicieuse que possible.

Il s'est dit favorable à la création immédiate d'un Institut de Psychiatrie infantile et à celle d'un Service de Pédopsychiatrie dans le futur hôpital pour enfants du Centre Universitaire de Laval.

C'est le docteur Dominique Bédard, directeur des Services psychiatriques du Ministère de la Santé, qui a rendu public le rapport du Comité d'étude sur les besoins en psychiatrie infantile dans le Québec.

Ce comité, formé au mois d'avril 1963 à la suggestion du docteur Bédard, était présidé par le docteur Laurent Houde, directeur adjoint du Service de Psychiatrie à l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal et composé du docteur Jean Delage, directeur du Centre médico-social pour enfants de Québec, et du docteur Jean-Louis Lapointe, surintendant médical de l'Hôpital Mont-Providence de Montréal. Ces trois psychiatres ont travaillé en étroite collaboration avec le docteur Denis Lazure, directeur adjoint des Services psychiatriques du Ministère.

UN INVITÉ DE L'ÉCOLE D'HYGIÈNE, LE DOCTEUR CHARLES GUYOTJEANNIN

Il faut retenir le passage à l'École d'Hygiène de l'Université de Montréal du docteur Charles Guyotjeannin.

Monsieur Charles Guyotjeannin, docteur en pharmacie, vice-président de la Société de Médecine et d'Hygiène du Travail de Paris, membre du Conseil d'Hygiène publique de France, était l'invité de l'École d'Hygiène de l'Université de Montréal et donna une série de sept conférences d'hygiène industrielle et de toxicologie.

Monsieur Guyotjeannin est le chef du Laboratoire du Service médical de la Régie nationale des Usines Renault. Il est expert toxicologue près la Cour d'Appel de Paris et arbitre-expert près le Tribunal de Commerce de la Seine.

Au cours des quinze dernières années, ses recherches ont porté sur les modifications biologiques dans la silicose, le benzolisme, au cours de l'exposition au trichloroéthylène, lors de la fabrication et de l'emploi des résines époxy.

OUVERTURE DE L'HÔPITAL LeMOYNE LE MARDI 22 MARS 1966

L'Hôpital Charles-LeMoyne, de Greenfield Park, a ouvert pour de bon ses portes aux malades, le mardi 22 mars, lorsqu'on y transporta les malades de l'Hôpital Saint-Lambert qui sera réaménagé par la suite pour lui permettre de recevoir les convalescents.

Ainsi, le mardi 22 mars, l'Hôpital Charles-LeMoyne, outre des patients de Saint-Lambert, pouvait commencer à recevoir des cas d'extrême urgence. "Nous recevions alors environ 75 patients et comptions atteindre le nombre de 130 patients quelques jours plus tard. C'était là la capacité de l'Hôpital Saint-Lambert", a déclaré le directeur, M. Gérard Lanoue.

M. Lanoue explique que par la suite le nombre des patients de l'Hôpital Charles-LeMoyne augmentera au fur et à mesure que les lits, commandés depuis longtemps déjà, entreront à l'hôpital et que celui-ci sera en mesure d'étendre ses services. La capacité totale du nouvel hôpital sera de 497 lits.

CONFÉRENCE À L'UNIVERSITÉ D'OTTAWA PAR LE DOCTEUR JEAN VANIER

Le docteur Jean Vanier a prononcé une conférence le 15 mars 1966 à la Faculté de Médecine de l'Université d'Ottawa.

"Rien n'est plus faux que de croire que l'on peut traiter les arriérés mentaux comme des animaux". Voilà ce qu'affirmait le docteur Jean Vanier au cours d'une conférence donnée à la Faculté de Médecine de l'Université d'Ottawa, récemment.

Le docteur Vanier, qui fait actuellement une tournée de conférences sur le traitement des malades mentaux, a dénoncé cette croyance qui veut que les arriérés mentaux ne soient le siège d'aucune sensation affective, au contraire, a-t-il ajouté: "ces gens sont capables de ressentir de très grandes joies".

Ce jeune médecin de 37 ans a mis sur pied en France un centre pour arriérés mentaux où il met sa théorie en pratique avec beaucoup de succès. Si d'habitude ces malades sont empilés sans distinction d'âge et de gravité de maladie dans des dortoirs plus ou moins propres, ils ne sont que des petits groupes de 8 au maximum dans l'Asile du docteur Vanier, ce qui permet de suivre chaque cas séparément et, poursuit l'orateur, de se mettre facilement à leur portée.

"Il est stupéfiant de voir à quel point ces êtres, qui ne peuvent pas raisonner au sens où nous l'entendons, sont sensibles à des qualités que notre intelligence a peu à peu atrophiées, par exemple, donner est pour eux un immense plaisir et il est émouvant de voir leur joie quand ils peuvent se faire des cadeaux.

M. Vanier poursuit en disant que: "Nous sommes tous responsables de nos frères défavorisés, ils ont leur place dans le monde, même si l'utilité de cette place ne nous apparaît pas immédiatement.

"Il y a, d'après les statistiques, environ 600,000 débiles mentaux au Canada. Si la médecine a réussi à allonger l'existence d'une manière sensible au cours de ces dernières années, elle doit aussi se préoccuper de donner une chance dans la vie à ceux qui par le passé mouraient dans les premières années de leur existence".

La maison du docteur Vanier, à Trosly-Breuil, en France, accueille actuellement une quarantaine de déficients, qui par leur travail dans les ateliers gagnent environ $8,000 par an, le docteur Vanier est certain que son exemple sera suivi et que les arriérés mentaux ne seront bientôt plus un objet de mépris et d'indifférence.

LE CENTRE PSYCHO-SOCIAL DE VALLEYFIELD

Les nouveaux locaux du Centre psycho-social de Valleyfield au 412 boulevard du Havre ont été inaugurés grâce à la collaboration des Services psychiatriques du Ministère de la Santé, en présence de nombreuses personnalités.

Cette clinique psychiatrique, unique en son genre dans la Province de Québec, offre gratuitement ses services à toute la population des comtés de Beauharnois, Châteauguay, Huntingdon et Vaudreuil-Soulanges, soit environ 200,000 personnes. L'an dernier, le Centre a traité 707 cas et effectué 7,262 entrevues.

Neo-Polycin est un onguent topique renfermant trois antibiotiques dans une base "Fuzene" miscible à l'eau et soluble dans l'huile. Neo-Polycin HC® renferme 1% d'acétate d'hydrocortisone. Egalement, Neo-Polycin, onguent ophtalmique. On lira les précautions à prendre dans le Vademecum International. Pour renseignements, s'adresser à Pitman-Moore, division de la Dow Chemical of Canada, Limited, Don Mills, Ontario.

SMITH KLINE & FRENCH PRÉSENTE

DYAZIDE*

Chaque comprimé renferme 50 mg de Dyrenium*
(triamtérène, SK&F) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

DIURÉTIQUE ORAL À EFFET PLUS GLOBAL INDIQUÉ DANS LES CAS SUIVANTS:

- insuffisance cardiaque globale
- derniers mois de la grossesse
- cirrhose du foie
- syndrome néphrotique
- hypertension légère ou modérée

"... ['Dyrenium'] parvient à contrecarrer la kaliurèse provoquée par la thiazide lorsqu'il est utilisé en combinaison avec l'hydrochlorothiazide. ... la diurèse qui s'ensuit n'a été surpassée par aucune autre thérapeutique diurétique orale que nous ayons employée jusqu'à présent."

Wener, J., Schucher, R. et Friedman, R.: Treatment of Congestive Heart Failure with Triamterene, Canad. M.A.J. *92*:452 (fév.) 1965.

"Bien qu'ayant accentué la natriurèse, le triamtérène ['Dyrenium'], administré conjointement avec l'hydrochlorothiazide, a abaissé ou éliminé la fuite potassique urinaire ainsi que l'hypokaliémie et l'alcalose accompagnant la cure par les thiazides."

Ginsberg, D.J., Saad, A. et Gabuzda, G.J.: Metabolic Studies with the Diuretic Triamterene in Patients with Cirrhosis and Ascites, New England J. Med. *271*:1229 (10 déc.) 1964.

*Marque déposée au Canada

VOICI LA RÉACTION À 'DYAZIDE'

• une diurèse ainsi qu'une natriurèse rapides et abondantes

• dans le traitement des oedémateux, une fuite potassique moindre qu'avec l'hydrochlorothiazide seule

• une amélioration du traitement de l'hypertension légère ou modérée par suite de la diminution de la fuite potassique

• des résultats spectaculaires chez de nombreux patients rebelles à une autre cure diurétique

• pas d'alcalose hypochlorémique

• moins de risque que l'accumulation d'aldostérone ne vienne contrecarrer les progrès des malades comme cela peut se produire avec l'hydrochlorothiazide seule

Multiplicité d'action: 'Dyazide' exerce principalement les effets suivants sur la fonction rénale: (1) le composant hydrochlorothiazide bloque la réabsorption du sodium (et des ions chlore qui l'accompagnent). (2) le composant 'Dyrenium' contrecarre les échanges sodium-potassium et sodium-hydrogène. Etant donné que 'Dyrenium' agit même en présence d'aldostérone, on risque moins que l'accumulation d'aldostérone vienne contrecarrer les progrès des malades, comme cela peut se produire avec l'hydrochlorothiazide seule.

Contre-indications: dysergie rénale progressive (y compris un accroissement de l'oligurie et de l'azotémie) ou augmentation de la dysergie hépatique; hypersensibilité au médicament; forte kaliémie avant la cure.

Attention: les patients doivent être observés régulièrement par suite de l'occurrence possible de dyscrasie sanguine, d'atteinte hépatique ou d'autres réactions idiosyncrasiques. Le bilan de l'azote uréique (BUN) et la détermination de la kaliémie doivent être périodiquement effectués. Observer de très près les cirrhotiques aigus pour déceler les premiers signes de coma. La détermination de la kaliémie doit être périodiquement effectuée. On ne doit pas administrer de sels potassiques conjointement avec 'Dyazide', à moins que les patients n'accusent de l'hypokaliémie ou que l'apport de potassium ne soit défectueux. Chez les malades qui manifestent de l'hyperkaliémie, l'administration de 'Dyazide' doit être suspendue et l'on doit lui substituer une thiazide seule. Le médecin ne prescrira ce médicament chez les femmes enceintes que s'il le considère essentiel à la santé de la malade.

Précautions à prendre: la détermination périodique des électrolytes du sérum doit être effectuée. Une rétention d'azote réversible peut être observée. Ajuster la posologie des antihypertenseurs administrés conjointement. L'hyperglycémie et la glycosurie peuvent se produire chez les patients prédisposés au diabète. L'hyperuricémie et la goutte peuvent se manifester. En cas d'hypokaliémie, une sensibilité accrue à l'égard de la digitaline peut se présenter, précipitant l'intoxication digitalique. Les patients sur le point de subir une intervention chirurgicale doivent être observés avec attention.

Réactions délétères: les effets secondaires, généralement bénins, comprennent les crampes musculaires, la faiblesse, les étourdissements, la céphalée et la xérostomie; le purpura; les éruptions et autres dermopathies; les nausées et les vomissements et autres troubles gastro-intestinaux. On sait que les thiazides causent des paresthésies, de l'ictère, de la pancréatite et de la xanthopsie.

Présentation: flacons de 50 et de 500 comprimés.

Documentation sur demande.

Smith Kline & French
Montréal 9

DZ:MS16F

C'est la seule région semi-rurale de la Province de Québec qui bénéficie d'un centre de jour indépendant où les malades reçoivent entre 9 heures du matin et 4 h. 30 de l'après-midi des traitements de psychothérapie individuelle, de psychothérapie de groupe, et pharmacothérapie et d'ergothérapie. De cette façon, le patient n'est pas retiré de son milieu familial pendant la période de son traitement, ce qui facilite sa réadaptation sociale, tout en exigeant une collaboration plus intense de sa famille.

Fondé en 1959 et incorporé en 1960, le Centre psycho-social a vu le jour grâce à Caritas-Valleyfield. Dès 1961, le Centre a reçu des octrois du Ministère de la Santé du Québec par suite de recommandations faites par le docteur Denis Lazure, directeur-adjoint des Services psychiatriques de ce Ministère.

Le docteur Pierre Déom, directeur-administrateur du Centre psycho-social, a laissé entendre que de nombreux projets vont bientôt se réaliser.

NÉCESSITÉ D'UN HÔPITAL PÉDIATRIQUE

Le doyen de la Faculté de Médecine de l'Université Laval, le docteur Rosaire Gingras, a proclamé de nouveau et cette fois devant le Comité de l'Assurance-maladie, la nécessité d'un hôpital pédiatrique pour la région de Québec.

Les négociations sont en cours présentement pour transformer l'Hôpital des Vétérans à Sainte-Foy en hôpital pédiatrique, mais cet hôpital ne répondra pas aux besoins d'un hôpital universitaire jugé lui aussi nécessaire.

Le docteur Gingras a expliqué aux membres du comité que l'Hôpital de Sainte-Foy compte présentement 325 lits. Il y a 150 vétérans hospitalisés dont il faudra prendre soin et il faut garder de la place pour 25 militaires. Cet hôpital peut être converti en hôpital pédiatrique, mais il ne possède pas l'espace et les laboratoires nécessaires pour un hôpital universitaire.

Présentement, les enfants malades qui présentent des cas particuliers doivent être dirigés vers des hôpitaux pour enfants malades de Montréal. "Nous sommes ici un secteur démuni", a dit le docteur Gingras, en parlant de la région de l'Est du Québec que le futur hôpital pédiatrique sera appelé à desservir.

OUVERTURE DE LA CLINIQUE PSYCHIATRIQUE EXTERNE DE L'HÔPITAL PIERRE-JANET

La Clinique psychiatrique externe de l'Hôpital Pierre-Janet, qui dessert l'ouest du Québec, a été inaugurée officiellement le 5 avril 1966.

Rappelons que cette clinique a été aménagée, le 14 février, dans les locaux de cette institution, encore connue sous le nom de Sanatorium Saint-Laurent.

Le personnel comprend quatre psychiatres, un omnipraticien, un psychologue, un psycho-technicien et deux travailleuses sociales.

Quelque 600 malades ont été inscrits à la clinique jusqu'à maintenant. Selon le directeur médical, le docteur Gaston Harnois, le nombre de cas actifs que l'on traite actuellement s'élève à 450.

Le rôle de la clinique est, notamment, de diagnostiquer les cas aigus qui doivent être soignés à l'Hôpital des Laurentides, à L'Annonciation; de diagnostiquer les maladies nerveuses de certains patients soignés à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Hull. Son rôle consiste également à traiter des personnes qui n'ont pas besoin d'être hospitalisées et à assurer les soins aux malades après leur départ des hôpitaux psychiatriques.

Les membres du Bureau de direction estiment que cette clinique externe deviendra véritablement la pierre angulaire de l'hôpital psychiatrique.

Le Centre psycho-social, situé boulevard Saint-Joseph, continue de dispenser des soins pour les jeunes âgés de moins de 17 ans. La Clinique de l'Hôpital Pierre-Janet est destinée aux personnes de 18 ans et plus.

On a bon espoir que l'Hôpital Pierre-Janet pourra être ouvert d'ici deux mois. Il pourra recevoir 37 malades non chroniques.

Les 15 malades dits "cas de garde", et les 19 tuberculeux continueront d'être soignés dans cette bâtisse tant et aussi longtemps qu'on ne leur aura pas trouvé une institution conforme à leur besoin.

Éventuellement l'Hôpital Pierre-Janet pourra donc recevoir entre 70 et 75 malades. Selon le docteur Harnois, ce nombre de lits est nettement insuffisant pour satisfaire aux besoins de la région.

LA SOCIÉTÉ D'OBSTÉTRIQUE ET DE GYNÉCOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE DU CANADA

Le Secrétaire de la Société d'Ostétrique et de Gynécologie de langue française du Canada, le docteur Marc G. Gagnon, nous fait parvenir le communiqué suivant:

"Il nous fait plaisir de faire connaître le nouveau nom de notre Société (autrefois "La Société d'Obstétrique de la Province de Québec") et de vous communiquer les noms des membres de l'Exécutif pour l'année 1966.

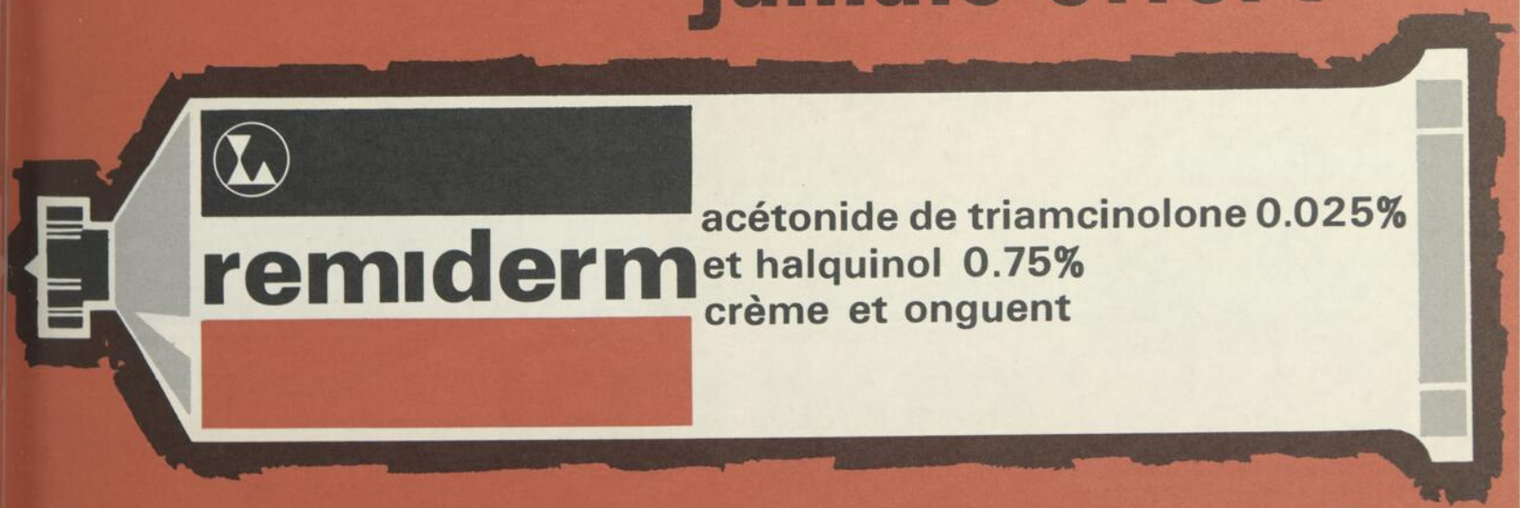
Président, le docteur Jacques N. Gagnon, Hôpital Miséricorde, Montréal; Président sortant de charge, le docteur Jacques Champagne, Saint-Jérôme, P.Q.; Vice-président, le docteur Pierre Raynault, Hôpital Notre-Dame, Montréal; Secrétaire, le docteur Marc G. Gagnon, Hôpital Sainte-Justine, Montréal; Trésorier, le docteur Jacques Lebel, Hôpital Sainte-Justine, Montréal; Secrétaire des séances scientifiques, le docteur Pierre Fugène, Hôpital Saint-Luc, Montréal; Conseillers: les docteurs Robert Villeneuve, Hôpital Miséricorde, Montréal; Rodrigue Bruyère, Hôpital Hôtel-Dieu, Montréal; Maurice Gagnier, Hôpital Miséricorde, Montréal; Roméo Archambault, Saint-Hyacinthe, P.Q.; Gérald Beaudry, Sherbrooke, P.Q.; Roland Vadeboncoeur, Hôpital Miséricorde, Montréal.

ÉLECTIONS À L'HÔTEL-DIEU DE SHERBROOKE DU NOUVEAU BUREAU MÉDICAL

Les médecins attachés à l'Hôtel-Dieu de Sherbrooke ont procédé à l'élection de leur nouveau bureau médical.

Le docteur Émile Bruneau a été reporté à la présidence. Les autres membres sont les docteurs Maurice Gladu, vice-président; Jules Gosselin, secrétaire-trésorier; Roland Côté, 1er conseiller; Gérard Larouche, 2e conseiller, et Paul McMahon, 3e conseiller.

nouveau!
remiderm
le traitement le plus polyvalent des dermatoses jamais offert



un produit qui a sa raison d'être

...la voici

Nul stéroïde topique n'a manifesté une efficacité supérieure à remiderm

remiderm

Dans le traitement des dermatoses inflammatoires, le Remiderm soulage rapidement les symptômes inflammatoires, prurigineux ou allergiques et, en même temps, il protège la lésion contre les infections secondaires. Lorsque l'infection existe déjà, le Remiderm hâte la guérison en maîtrisant les agents en cause mais, à l'encontre des combinaisons d'antibiotique et de corticostéroïde, le Remiderm ne s'est pas révélé une cause de sensibilisation de la peau et ne peut susciter la création de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Dermatoses inflammatoires . . . **remiderm**

remiderm

L'ACÉTONIDE DE TRIAMCINOLONE, qui exerce une activité anti-inflammatoire, antiprurigineuse et anti-allergique, est l'un des stéroïdes topiques les plus efficaces qu'on trouve aujourd'hui. À la concentration où elle entre dans le Remiderm (0.025%), elle s'est révélée plus efficace que l'hydrocortisone à 1% et que la bétaméthasone à 0.1%.* L'acétonide de triamcinolone est bien tolérée et n'est pas toxique.

*Portnoy, B. (1962) *Brit. J. Dermatol. 74*, 414.

Dermatoses avec prurit . . . **remiderm**

remiderm

L'HALQUINOL (chlorhydroxyquinoline) a un champ d'action plus large que les antibiotiques. Il est efficace contre la plupart des agents pathogènes bactériens et autres (tinea, par exemple) qu'on trouve couramment sur la peau et il agit également contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. De plus, l'halquinol manifeste une toxicité négligeable sur la peau, possède un très faible indice comme allergène et, selon les rapports, ne suscite pas de résistance bactérienne.

Dermatoses avec infection . . . **remiderm**

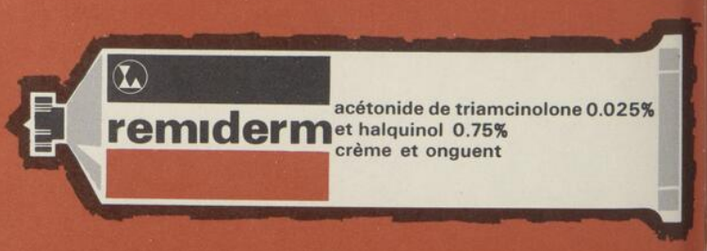
remiderm

" . . . l'usage des antiseptiques est préférable (à celui des antibiotiques) avec les corticostéroïdes car ils (les antiseptiques) agissent contre une plus large gamme d'organismes qu'on trouve couramment sur la peau et leur potentiel de sensibilisation est moindre".

Vickers, H. R., (1964) *Brit. Med. Abstr. 4*, 78.

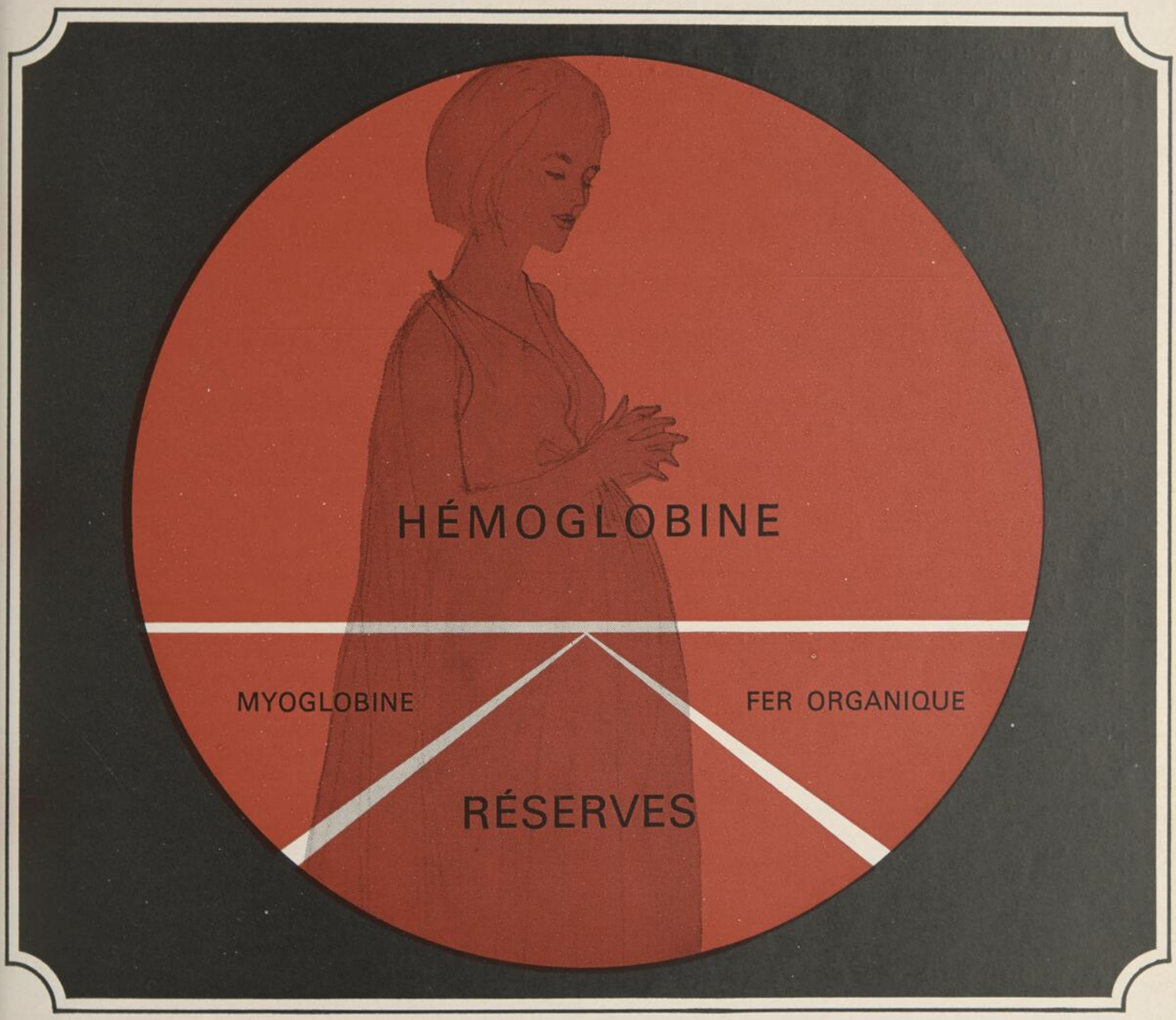
Dermatoses allergiques . . . **remiderm**

COMPOSITION — **Crème**: acétonide de triamcinolone, 0.025%, et halquinol, 0.75%, dans un excipient de crème de jour.
Onguent: acétonide de triamcinolone, 0.025%, et halquinol, 0.75%, dans un doux excipient d'onguent.
PRÉSENTATION — Onguent ou crème en tubes de 15 g et de 60 g.
INDICATIONS — Affections inflammatoires de la peau caractérisées par des démangeaisons et brûlements, surtout celles compliquées ou menacées d'une infection bactérienne secondaire et—ou d'infection à champignon.
PRÉCAUTIONS — Dans les infections aiguës de la peau avec exsudation, il peut se produire une douleur cuisante de caractère temporaire quand on applique le Remiderm.
Il faut être prudent quand on applique le Remiderm au voisinage des yeux.
À NOTER — Le Remiderm peut tacher légèrement certains tissus à vêtements. Ces taches disparaissent au lavage.
MODE D'APPLICATION — On doit faire pénétrer l'onguent ou la crème en frottant délicatement, trois ou quatre fois par jour.



Les produits pharmaceutiques **Linson**
division de E.R. Squibb & Sons Ltd., Montréal, Canada

dans les cas d'anémie ferriprive lorsqu'un retour rapide à la normale est essentiel



INTRAMUSCULAIRE **JECTOFER®** (FERRO-SORBITOL)

PERMET UNE RECONSTITUTION INTÉGRALE EN FER

RÉACTION SPECTACULAIRE: Simultanément, Jectofer augmente l'hémoglobine, reconstitue les réserves de fer épuisées, stimule l'érythropoièse, et compense les systèmes enzymatiques déficients.

L'amélioration symptomatique se manifeste par un retour rapide des couleurs, un sursaut d'énergie et une vitalité accrue.

UNE THÉRAPIE DE CHOIX:

PARCE QUE—Jectofer est plus rapide et plus efficace que le fer administré par voie orale ; plus sûr que les autres méthodes thérapeutiques qui consistent à introduire du fer dans l'organisme par voie parentérale.

PARCE QUE—Jectofer est le seul fer administré par voie intramusculaire qui, au cours d'études expérimentales, se soit révélé non-carcinogène.

PARCE QUE—Jectofer est le seul fer administré par voie intramusculaire qui ne cause pas de pigmentation cutanée prolongée.

Détails posologiques complets et documentation clinique disponibles sur demande.

ASTRA

ASTRA PHARMACEUTICALS (CANADA) LIMITED, 1004 MIDDLEGATE ROAD, COOKSVILLE, ONTARIO

ÉLECTIONS DES DIRECTEURS DE L'HÔPITAL SAINT-MICHEL DE MONTRÉAL

Ces jours derniers avait lieu l'assemblée annuelle des directeurs de l'Hôpital Saint-Michel, à l'issue de laquelle on a procédé à l'élection du conseil d'administration. M. Raymond Camus a été réélu président du conseil, qui sera formé des membres suivants pour l'année en cours: le docteur Marcel Beauchamp, M. Léo Blondin, Me Jean-Guy Cardinal, notaire, M. J.-A. D'Argensio, comptable agréé, le docteur J.-Pierre Hogue, le docteur André Lapierre, M. André Larue, C.C.S., le docteur Maurice Lauzon, délégué du bureau médical, le docteur Alfred Lavallée, Me Claude Séguin, notaire, le docteur Jean-Marie Mousseau, directeur médical, et M. Jean-Marc Côté, qui demeure l'administrateur de l'Hôpital.

OFFICIERS DU BUREAU MÉDICAL DE L'HÔPITAL MONTFORT D'OTTAWA ET AUTRES NOMINATIONS RÉCENTES

Le bureau médical de l'Hôpital Saint-Louis-Marie-de-Montfort d'Ottawa a procédé dernièrement au choix de ses officiers pour l'année 1966. Le docteur J. A. M. Robert a été réélu président. Le docteur Jean Laframboise a été élu à la vice-présidence, et le docteur Lomer LeBlanc, réélu au poste de secrétaire-trésorier.

Le bureau de direction a nommé les chefs suivants: chirurgie, le docteur Jean Laframboise; médecine, le docteur Laurent Potvin; gynécologie-obstétrique, le docteur Camille Ladouceur; pédiatrie, le docteur Léonard Morin; pratique générale, le docteur Jérôme Corbeil; anesthésie, le docteur L. P. Marier; radiologie, le docteur Émile Tessier; pathologie et laboratoires, le docteur Pierre Burke.

Le bureau des gouverneurs a aussi nommé membre du bureau de direction monsieur Pierre Camu, président de la Voie Maritime du Saint-Laurent.

Le docteur Jean Hamel, interniste, a été nommé membre du bureau de santé de la Ville d'Ottawa. Le directeur médical, le docteur Wilbrod F. Cormier, a été renommé membre du bureau de santé de la Cité d'Eastview et réélu président de cet organisme pour la cinquième année consécutive.

EXTENSION DE L'ASSURANCE-HOSPITALISATION

Le ministre de la Santé, M. Eric Kierans, a ajouté quatre nouveaux services à ceux qui sont déjà fournis par l'Assurance-hospitalisation aux malades externes admissibles à bénéficier de cette loi.

Il s'agit des traitements d'ergothérapie, d'audiologie, d'orthophonie et d'orthoptique médicale, mais il faudra qu'ils soient donnés sous ordonnance médicale dans un hôpital de la Province de Québec, sous contrat avec l'Assurance-hospitalisation, et dont les services, dispensant les quatre genres de traitement ci-dessus, sont reconnus par le Ministère de la Santé du Québec.

Les traitements de rééducation vocale et auditive devront être donnés, sous la surveillance d'un oto-rhino-laryngologiste reconnu par le Collège des Médecins et Chirurgiens du Québec, et par des audiologistes et orthophonistes membres en règle de leur corporation.

L'Assurance-hospitalisation paiera $1.50 par traitement d'ergothérapie, $3 par traitement d'audiologie et d'orthophonie et $3 pour l'orthoptique médicale. Pour ce qui est des épreuves diagnostiques en orthoptique médicale, le tarif ne comprend que la partie technique. Le travail fait par le médecin doit être considéré comme un service professionnel.

SÉANCE À L'HÔTEL-DIEU DE LA SOCIÉTÉ NEUROLOGIQUE DE MONTRÉAL

Une réunion clinique de la Société Neurologique de Montréal a eu lieu le mercredi 13 avril 1966 à l'Hôpital Hôtel-Dieu.

D'intéressants cas cliniques étaient au programme; ils furent présentés par les docteurs Paul Henri Crevier, André Barbeau et leurs assistants.

BOURSES D'ÉTUDES À L'ÉTRANGER SMITH KLINE & FRENCH DE L'ASSOCIATION DES UNIVERSITÉS ET COLLÈGES DU CANADA

Monsieur André Martel, étudiant de troisième année à la Faculté de Médecine de l'Université Laval, a obtenu une des trois bourses d'études à l'étranger offertes par Smith Kline & French en 1966. Monsieur Martel passera trois mois à l'Hôpital Kisubi en Uganda cet été. Cette décision a été annoncée par le docteur J. Wendell Macleod, secrétaire de l'Association des Facultés de Médecine du Canada.

Monsieur Martel est le fils du docteur Roland Martel de Hauterive, Québec. Il est président de l'Association des Étudiants en Médecine de l'Université Laval.

La ville de Kisubi, qui accueillera Monsieur Martel, est située entre les deux villes principales de l'Uganda, Kampala et Entebbe. Le personnel hospitalier traite une grande variété de maladies générales et tropicales, et effectue de nombreuses interventions chirurgicales. Monsieur Martel sera assistant au Service de Chirurgie et il aidera les trois médecins de l'hôpital, tant dans les salles que dans le Service des Consultations externes.

La bourse d'études à l'étranger offerte par Smith Kline & French est un des aspects du programme permanent de subventions financé par ce fabricant de produits pharmaceutiques; elle permet d'offrir aux étudiants en médecine canadiens la possibilité d'étudier la médecine pratiquée dans les pays en voie de développement et les maladies qui y sévissent. Les candidats sont choisis par le comité des doyens des Facultés de Médecine du Canada et le programme est administré par l'Association des Facultés de Médecine du Canada et la Fondation des Universités canadiennes.

Les deux autres boursiers pour 1966 sont Wayne Elford de l'University of Western Ontario qui se rendra en Inde et Mademoiselle Anita Mamen de l'Université McGill qui ira au Népal.

NOUVEL HÔPITAL À CHANDLER

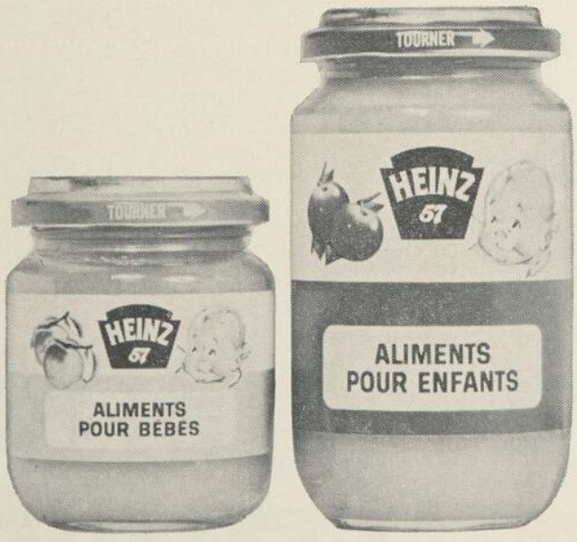
La construction du nouvel hôpital de Chandler doit débuter au début de l'été 1966.

L'hôpital aura de 150 à 200 lits.

Voici les aliments Heinz pour bébés dans leurs nouveaux bocaux de verre.

Toujours aussi nourrissants.
Toujours préparés avec le même soin.

Mais présentés sous un emballage plus pratique.



Puisque les mamans ont réclamé la commodité des emballages de verre, les aliments Heinz pour bébés sont heureux d'accéder à leur demande.

Les aliments en purée Heinz sont présentés en bocaux de 4¾ oz , et les aliments Heinz pour enfants, en bocaux de 8 oz. Tous les bocaux d'aliments Heinz pour bébés sont bouchés à vide dans des conditions de stérilité absolue.

Les mamans pourront s'assurer que le joint d'étanchéité est intact par le bruit de ventouse que le couvercle fait en s'ouvrant.

ALIMENTS HEINZ POUR BÉBÉS 57

Les bocaux de verre ne sont encore procurables que dans le Québec et l'Ontario.

INTERNAT EN DIÉTÉTIQUE ACCEPTÉ À L'HÔPITAL SAINTE-JUSTINE

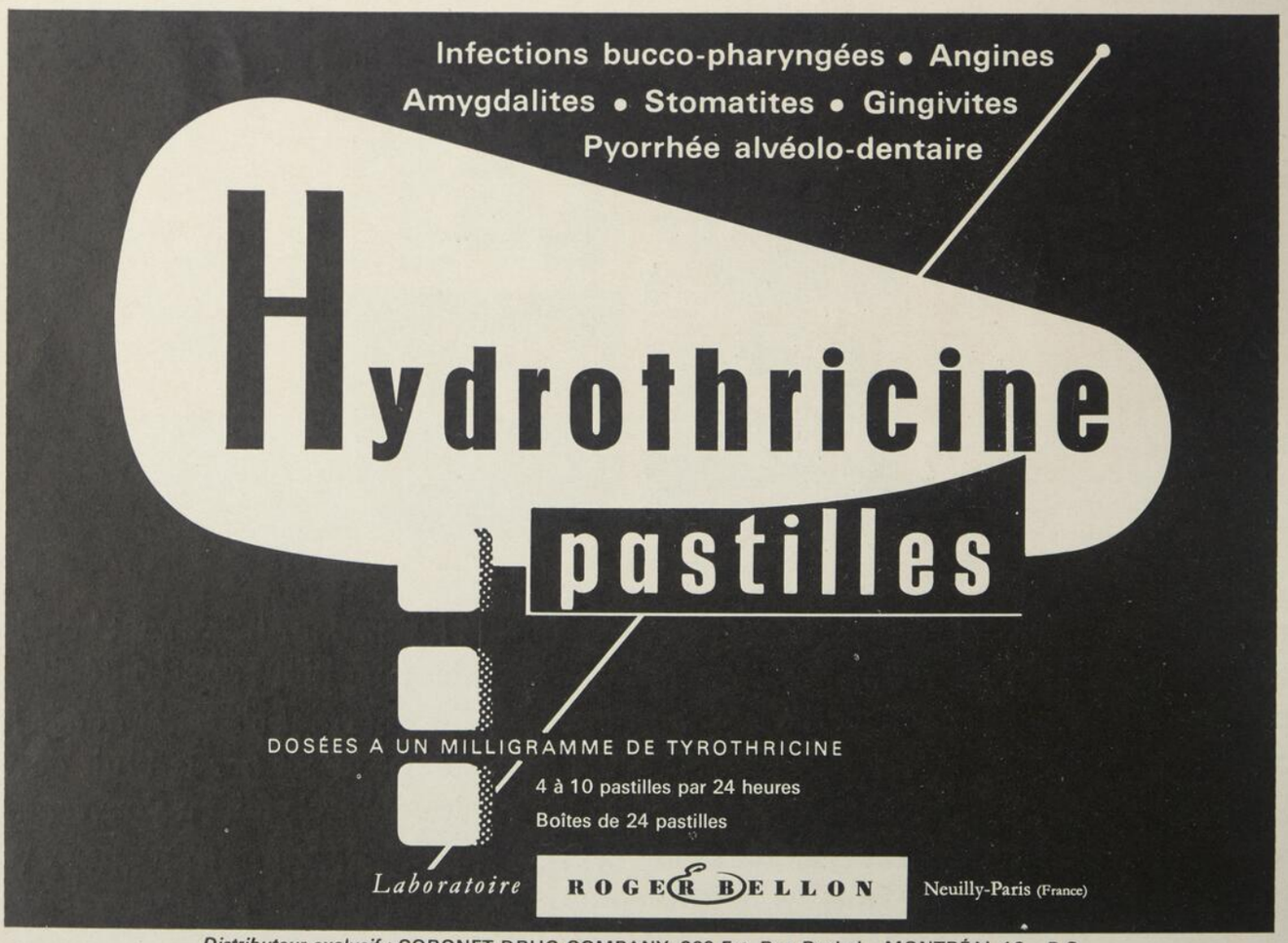
Pour la première fois et grâce à l'Hôpital Sainte-Justine, nos diététistes sortant des universités pourront faire leur cours d'internat en diététique en français. Auparavant les aspirants au titre de diététiste professionnel devaient aller suivre leur cours d'internat dans les hôpitaux anglais: en ce qui concerne la métropole, au Royal Victoria et au Montreal General. D'autres hôpitaux anglais offrent le même cours sur le continent, notamment à Toronto, Boston, New York, Washington, Californie. Les cours à Sainte-Justine dureront un an et débuteront le 7 juin. Pour cette première année, sept diététistes seront admises; elles ont été choisies parmi les 25 finissants de l'Université de Montréal et les 40 finissants de l'Université Laval.

Les sept, dont quatre de Montréal et trois de Laval, ont été choisies selon certains critères. "Plusieurs demandes ont été adressées à l'hôpital mais pour une première année, nous nous contenterons de ce nombre", déclare Sœur Claire du Saint-Sacrement, directrice du Service alimentaire à Sainte-Justine. "Éventuellement ce chiffre augmentera. Dans les autres hôpitaux toutefois, on ne dépasse pas la douzaine".

L'internat a reçu l'approbation provisoire de la Corporation des Diététistes du Québec, dont la présidente est Mademoiselle Claire Dalmé, ainsi que celle de l'Association canadienne de Diététique. Cette dernière comprend 486 diététistes professionnels dont 379 pour le chapitre de Montréal.

La profession, qui offre d'alléchantes perspectives, est ouverte aux femmes comme aux hommes. Déjà l'Association compte quatre hommes diététistes professionnels dont l'un est à son propre compte et est assistant-directeur du service alimentaire dans les collèges classiques et les écoles. "Et il serait souhaitable", dit mademoiselle Dalmé, "qu'on organise dans les commissions scolaires le service des cafeterias sous la responsabilité d'une ou d'un diététiste professionnel.

Le cours est de quatre ans à l'université ou de trois ans après un baccalauréat ès arts. Peut aussi devenir diététiste professionnel celui ou celle qui a obtenu une maîtrise suivie d'une année d'expérience en diététique ou nutrition. C'est un domaine où la demande excède l'offre; donc où on ne risque pas le chômage. Le salaire peut varier entre $5,000 et $12,000.



Distributeur exclusif : CORONET DRUG COMPANY, 260 Est, Rue Rachel - MONTRÉAL 18 - P.Q.

TROUBLES CIRCULATOIRES PÉRIPHÉRIQUES ET CÉRÉBRAUX

complamin®

SYNDROME ATHÉROSCLÉROSIQUE

Complamin semble influer sur le métabolisme cellulaire en activant la synthèse des coenzymes et en favorisant des variations de perméabilité cellulaire, l'utilisation de l'oxygène et l'élimination des déchets métaboliques.

* Complamin est un dérivé xanthinique de l'acide 3-pyridine carbonique.

Comprimés et ampoules.

Bibliographie et matériel pour évaluation clinique sur demande.

Concessionnaire et Distributeurs:

LABORATOIRE OCTO LIMITÉE, MONTRÉAL, P.Q.
ELLIOTT-MARION COMPAGNIE LTÉE, MONTRÉAL, P.Q.

Après entente avec **JOHANN A. WULFING,** *Düsseldorf*

COMMUNIQUÉS

BULLETIN ÉPIDÉMIOLOGIQUE [1] (décembre 1965)

Sujets actuels

POLIOMYÉLITE PARALYTIQUE

Manitoba

Au cours du mois d'octobre, une fillette de St. James, âgée de 2 ans, est tombée malade et fut atteinte, par la suite, de paralysie musculaire. Des échantillons de sang prélevés durant la période aiguë de la maladie et durant la convalescence ont révélé un titre élevé en anticorps du virus poliomyélitique du type III. On a su que la fillette avait reçu trois injections de vaccin Salk et peut-être une dose de vaccin Sabin en février 1964. On s'attend qu'elle se rétablisse complètement sans aucun reste de paralysie. Il s'agit là du premier cas de poliomyélite paralytique qui ait été signalé au Manitoba depuis 2 ans et demi.

BOTULISME

Nouvelle-Écosse

Le 16 décembre, un jeune étudiant originaire de Flin Flon, a été admis dans un hôpital d'Halifax, présentant les symptômes typiques du botulisme. Son état empira rapidement et, le 20 décembre, il a fallu, à cause de difficulté respiratoire, recourir à la trachéotomie et à la respiration mécanique. On a su que le jeune homme avait mangé, le 11 décembre, du poulet mis en conserve à la maison que lui avait envoyé sa mère.

Rejointe par la suite à Flin Flon, elle déclara qu'elle avait elle-même préparé le poulet en conserve durant le mois d'octobre et qu'il ne lui en restait plus. Elle ajouta qu'elle en avait envoyé quatre boîtes à son autre fils qui habitait Alhambra, en Californie. Grâce à la collaboration du service de santé de la Californie, il fut rejoint à son tour et il déclara avoir mangé le contenu de deux des quatre boîtes sans avoir été malade. Les boîtes qui restaient ont été examinées au moyen de cultures et en inoculant des souris. Ce qui n'a donné que des résultats négatifs quant au *Clostridium botulinum*.

Des échantillons de sang et de selles ont été prélevés chez le malade à Halifax. Aucune toxine n'a été trouvée dans l'échantillon de sérum mais le *Clostridium botulium*, type A, a été isolé de l'échantillon de selles. Un sérum antibotulinique polyvalent a été donné au malade mais la respiration a continué de se faire difficilement. On essaie actuellement, en utilisant la stimulation galvanique du nerf phrénique et la physiothéraphie, de rétablir le fonctionnement normal du diaphragme.

SALMONELLOSE PROPAGÉE PAR LES TORTUES

Alberta

Un cas de gastro-entérite due à une infection par *Salmonella heidelberg* a été signalé chez un petit garçon de 18 mois de Edmonton. Il a été gravement malade et il a souffert de diarrhée sanguinolente et d'une forte fièvre mais il a bien réagi au traitement. Des échantillons d'eau pris dans l'aquarium de la tortue gardée à la maison du bébé ont été envoyés au laboratoire provincial où le même organisme a été isolé.

[1] Division de l'Epidémiologie, Ministère de la Santé Nationale et du Bien-être Social, Ottawa, Canada.

(Note de la rédaction: Entre le 1er janvier et le 30 septembre 1965, les laboratoires provinciaux d'hygiène publique du Canada ont isolé, selon leurs rapports, des salmonella de 27 sérotypes différents provenant de tortues. Ce qui représente 9.1 p. 100 de toutes les cultures de salmonella provenant de source non humaine; le pourcentage n'est plus élevé que pour les dindes (16.4 p. 100), l'environnement des établissements avicoles (10.5 p. 100) et les aliments (9.8 p. 100). Les produits à base d'œufs, qui ont déjà été considérés comme une source fréquente de salmonella, ne représentent plus que 4.7 p. 100 de toutes les cultures de source non humaine.)

TYPHOÏDE

Manitoba

Au cours du mois de novembre, 11 cas de typhoïde ont été signalés au Manitoba. L'un de ces cas était un cas isolé signalé à Glenboro. On n'a pas pu trouver l'origine de ce cas et aucun cas secondaire n'a été observé.

Les dix autres cas faisaient tous partie du même groupe; il s'agit de huit cas signalés à Portage la Prairie et de deux cas à Winnipeg. La première de ces personnes est tombée malade le 9 octobre et les autres au cours de la dernière semaine d'octobre. Elles avaient toutes pris part le 3 octobre à un dîner à la volaille et toutes les dix avaient pris place à la même table. Le dîner avait réuni environ 500 convives et plus de 40 personnes s'étaient occupées de fournir et de manipuler les aliments. Des échantillons de sang ont été prélevés chez pratiquement tous les convives et chez toutes les personnes ayant manipulé les aliments. On a prélevé chez toutes les personnes ayant réagi positivement au sérodiagnostic des échantillons de selles. Quelques-unes des personnes ayant manipulé les aliments avaient eu la typhoïde dans le passé et elles font l'objet de recherches minutieuses. Toutefois, on n'a pas encore découvert une seule personne qui excrète le bacille de la typhoïde. Un grand nombre des malades sont maintenant sortis de l'hôpital et tous se rétablissent d'une façon satisfaisante.

INTOXICATION ALIMENTAIRE (INDÉTERMINÉE)

Manitoba

Le 21 novembre, 37 personnes, toutes des habitués du même restaurant, ont signalé qu'elles étaient prises de nausées, de vomissements, de crampes abdominales, de diarrhée subite et de profond accablement. Sept d'entre elles ont eu besoin des soins du médecin. Toutes ces personnes avaient dîné au restaurant la veille au soir et les symptômes commencèrent à apparaître douze heures plus tard.

D'après les diverses versions données par tous les dîneurs au sujet des aliments consommés au cours du repas, les soupçons se sont portés vers la dinde plutôt que vers les autres aliments au menu; toutefois, des échantillons de tous les aliments ont été prélevés et envoyés au laboratoire pour y être examinés. Malheureusement, sur les six dindes apprêtées ce jour-là, il n'en restait qu'une sur laquelle prendre des échantillons. Un seul échantillon de selles, prélevé chez un malade qui présentait encore des symptômes où le rapport a été fait, a été envoyé pour être analysé. Les rapports bactériologiques relatifs à tous les échantillons ont été négatifs quant aux salmonella et aux shigella. Un certain nombre de staphylocoques ont été isolés mais on n'a pas

le symbole d'efficacité & de posologie commode

DECLOMYCIN® 300

Déclomycine, Déméthylchlortétracycline Lederle

COMPRIMÉS FILMO-ENROBÉS de 300 mg

Pour les adultes, Déclomycine 300 avec posologie b.i.d. fournit ● 24 heures complètes de thérapeutique à large spectre ● moins de risque de doses omises ● l'absorption n'est guère gênée par les aliments renfermant du calcium ● une nuit complète de repos sans avoir à sacrifier une dose régulière.

Posologie: La dose quotidienne moyenne pour un adulte est une capsule (150 mg) q.i.d. ou un comprimé (300 mg) b.i.d. La dose pédiatrique quotidienne est de 3 à 6 mg par livre divisée en 2 ou 4 prises selon la sévérité de la maladie.

Avertissement: S'il y a atteinte rénale, même les doses usuelles peuvent entraîner une accumulation excessive dans l'organisme, avec risques d'hépatotoxicité. Dans ces conditions, des doses plus faibles que les doses usuelles sont indiquées, et si le traitement doit être prolongé, il peut être désirable de faire des déterminations de taux sanguin de déméthylchlortétracycline.

Présentation: Capsules à 150 mg (corail); Comprimés filmo-enrobés de 300 mg (rouges); Sirop à 75 mg/5 cc (saveur de cerise); Gouttes Pédiatriques à 60 mg/cc (saveur de cerise). Des renseignements thérapeutiques détaillés seront fournis sur demande ou peuvent être trouvés dans votre Vademecum International.

® Marque déposée

Lederle CYANAMID OF CANADA LIMITED, *Montréal*

tenté de savoir s'ils étaient entérotoxigènes et on n'a pas non plus entrepris d'analyse pour trouver le *Clostridium*.

La période d'incubation de cette épidémie a été plus longue qu'elle ne l'est normalement pour l'intoxication alimentaire à staphylocoques; mais la soudaineté de l'attaque et l'accablement éprouvé font pencher en faveur d'une telle présomption. Cependant, on ne saurait écarter la possibilité qu'il s'agisse ici du *Clostridium*, ce dernier étant reconnu de plus en plus depuis quelque temps comme la cause de semblables épidémies.

DIPHTÉRIE

Manitoba

Des cas de diphtérie et des porteurs de germes ont encore été signalés au cours du mois de novembre. Le 3, une petite Indienne, âgée de 3 ans et demi et habitant Winnipeg, a été admise à l'hôpital souffrant d'un mal de gorge et d'un écoulement de l'oreille dans lequel on a pu trouver le *C. diphteria* virulent.

Le même jour, on a décelé la présence du même organisme chez une jeune fille de Sherridon, à partir d'une tumeur prélevée dans la gorge. Ce cas porte à trois le nombre des porteurs de germes découverts à Sherridon. Elle a été traitée, mais à la suite du traitement, un autre prélèvement a été positif, contenant le même organisme.

Le 26 novembre, un groupe d'étudiants en médecine de deuxième année se sont exercés les uns sur les autres à faire des prélèvements dans la gorge. Ces prélèvements ont été envoyés au laboratoire pour être examinés et le prélèvement d'un de ces étudiants a été positif au *C. diphteria*. Cet étudiant fut admis à l'hôpital et traité par la pénicilline avant d'être renvoyé guéri. Le Service de santé de la ville a fait chez tous les autres étudiants du groupe de nouveaux prélèvements qui ont donné un résultat négatif du point de vue bactériologique.

Saskatchewan

Le *C. diphteria* virulent a été isolé d'un prélèvement pris dans la gorge d'une petite fille de 7 ans parfaitement immunisée et résidant à Balcarres. La fillette toussait, avait la fièvre et mal à la gorge, mais n'avait pas la membrane caractéristique. Des recherches menées auprès des contacts ont montré que cinq autres personnes présentaient des cultures positives prélevées de la gorge. Ce sont: trois fillettes de la même classe, une adulte, la mère de l'une de ces fillettes et un garçonnet de 12 ans, dont la sœur était dans la même année scolaire que le premier cas signalé et se rendait fréquemment à la maison de cette dernière. Tous, sauf la personne adulte, étaient parfaitement immunisés. Ils ont été mis en quarantaine dans leur maison et traités. Les écoliers ont reçu des doses massives de toxine diphtérique, quand il y avait lieu, et tous les contacts adultes ainsi que les personnes en danger de contracter la maladie ont été immunisées par mesure de protection. Dans chaque cas, la bactérie isolée a été identifiée comme étant le *C. diphteria* gravis, type II, virulent.

Rapports de l'étranger

GRIPPE

Europe

Depuis la mi-septembre, des foyers localisés d'affections d'allure grippale ont été signalés dans plusieurs régions de la Tchécoslovaquie, en particulier dans l'Est de la Slovaquie. Quatre souches de virus grippal B ont été isolées et il a été prouvé sérologiquement dans plusieurs régions que ce virus est cause de l'infection.

Depuis la dernière semaine d'octobre, une poussée épidémique peu sévère de grippe de type B a été observée en Hongrie. La maladie est bénigne généralement et le virus grippal B a été isolé.

INFECTIONS À VIBRIO FŒTUS

États-Unis

En novembre 1965, deux cas d'infection à *Vibrio fœtus* chez des enfants ont été signalés au Bureau de santé de l'Oregon. Le premier cas a été celui d'un bébé né avant terme (24 à 29 semaines). A la naissance, les membres inférieurs, le dos et l'abdomen de l'enfant présentaient de grandes étendues de pétéchies et la surface du corps était couverte d'une pellicule huileuse d'une odeur fétide. Quelques heures après la naissance, le bébé s'est mis à respirer difficilement avec des râles dans la poitrine; il est mort 14 heures plus tard. Des échantillons de sang et de liquide rachidien prélevés chez le bébé ont été bactériologiquement positifs quant au *Vibrio fœtus*. Des cultures de sang de la mère ont été négatives mais le sérum a présenté un titre d'agglutination des cultures de vibrions de l'enfant de 1:1280.

La mère n'avait pas été malade récemment. Dans le passé, elle avait fait deux autres fausses couches mais, au cours de la dernière grossesse, la seule chose anormale à se produire, jusqu'à l'accouchement prématuré, avait été un abondant écoulement sanglant qui n'avait duré qu'un temps au cours du quatrième mois. Au moment de l'accouchement, sa température était basse mais, en peu de temps, elle est redevenue normale, sans aucun traitement. La famille vit sur une ferme où il y a quelques bêtes à cornes et quelques porcs mais la mère affirme ne pas être en contact direct avec les animaux. Toutefois, en raison des constatations sérologiques reliées à la naissance prématurée, il est présumé qu'elle a été un cas subclinique d'infection à *Vibrio fœtus*.

Le deuxième cas signalé a été celui d'un enfant de 2 ans et demi admis au même hôpital le 1er septembre de cette année. Avant d'être admis à l'hôpital, l'enfant avait souffert durant trois semaines d'une fièvre d'une intensité variable, la température la plus élevée ayant été de 102° F. Durant trois ou quatre jours, il avait présenté une anorexie croissante accompagnée de rhinorrhée et de légères douleurs articulatoires et musculaires. Ceci fut suivi par l'apparition de plusieurs petits renflements sur le côté gauche du cou. L'examen de l'enfant à son entrée à l'hôpital a révélé la présence d'un gros renflement mou sous la mandibule relié à quelques nodules durs et peu apparents sur le côté gauche du cou. L'enfant ne souffrait pas d'adénopathie générale et on n'a pas remarqué autre chose d'anormal.

La température de l'enfant s'est élevée par la suite à 104° F et le nombre des globules blancs s'est élevé à 24,000 avec une lymphocytose de 29 pour cent. Les résultats des cuti-réactions ont été négatifs pour la tuberculose, la brucellose, la coccidioïdomycose et l'histoplasmose. Quatre cultures sanguines ont été faites et la quartième a été positive quant au *Vibrio fœtus*. On a alors administré à l'enfant de la pénicilline par voie intramusculaire, en dose quotidienne de 600,000 unités. La fièvre a rapidement disparu et le volume des ganglions lymphatiques a diminué graduellement. L'enfant s'est parfaitement rétabli. La famille de cet enfant vivait aussi sur une ferme et il appert qu'il s'y est bu du lait non pasteurisé durant un certain temps avant la maladie de l'enfant.

Les recherches épidémiologiques menées aux deux fermes, qui sont à 35 milles l'une de l'autre, ont consisté en cultures sanguines et en frottis vaginaux provenant des vaches et

LE MÉDICAMENT PRÉFÉRÉ

chez le
diabétique adulte, stable et obèse

DBI®-TD

capsules de 50 mg
à désintégration réglée
HCI DE PHENFORMINE

UNE DOSE QUOTIDIENNE—deux au plus—chez la plupart des diabétiques font du DBI-TD un mode de traitement simple et pratique.

les cliniciens éminents citent le DBI-TD comme le "MÉDICAMENT PRÉFÉRÉ"

"Nous nous adressons tout d'abord à la phenformine [DBI-TD] si le malade [diabétique] est obèse car c'est le seul hypoglycémiant, par voie interne, offert aujourd'hui par le commerce qui ne favorise pas de dépôt adipeux."
Faludi, G.: J. Am. Med. Women's Assoc. 18:722, 1963.

"La phenformine [DBI-TD] serait moins portée à susciter la synthèse graisseuse chez l'obèse diabétique réfractaire à la diète; elle contribue à contenir la glycémie et le poids corporel."
Weller, C. et coll.: Présentation scientifique, A.M.A. juin 1962.

"La phenformine [DBI-TD] est la médication de choix chez les diabétiques obèses dont elle est le seul hypoglycémiant à stimuler la réduction pondérale."
Moss, J. M., Delawter, D. E. et Gallagher, E. J.: Medical Times, 92:645, 1964.

Le DBI-TD agit indépendamment sur le pancréas... il exerce une emprise triple sur le diabétique adulte obèse 1) en diminuant la teneur élevée de sucre sanguin; 2) en abaissant le seuil excessif d'insuline en circulation, habituel chez de tels cas; 3) en favorisant la réduction pondérale progressive vers la normale.

Renseignements complets dans la brochure.

ARLINGTON-FUNK LABORATORIES
div. U. S. Vitamin Corp. of Canada, Ltd. • Case postale 779, Montréal 3, Québec.

des truies. Ces derniers ont tous été négatifs quant au *Vibrio fœtus* et on n'a pu trouver la source première de l'infection.

Les infections à *Vibrio fœtus* sont cause de la vibriose chez les bovins et les ovins, maladie qui est une cause courante d'avortements et de stérilité chez les troupeaux contaminés. Cette infection est rare chez l'homme. Jusqu'en 1963, en effet, seulement 22 cas de cette nature avaient été observés, tous chez des adultes; huit cas s'étaient produits en France et les autres au États-Unis. Quatre de ces cas se sont présentés chez des femmes, les symptômes prédominants étant la placentite, l'avortement et la fièvre. Autant qu'on sache, les deux cas exposés plus haut, cas confirmés par le laboratoire, sont les deux premiers observés chez des enfants. Une souche humaine de *Vibrio fœtus* a été isolée d'une façon probante pour la première fois en 1947.

Annotations

MODIFICATIONS AU RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Lors de sa 18e assemblée, l'Organisation Mondiale de la Santé a adopté certaines modifications au Règlement sanitaire international et tous les États membres, sauf le Gabon et la République fédérale d'Allemagne, les ont acceptées sans réserve. Les modifications qui sont importantes pour le Canada touchent le Certificat international de vaccination contre la fièvre jaune et le Certificat international de vaccination contre la variole.

A compter du 12 mai 1965, la période de validité du Certificat international de vaccination contre la fièvre jaune a été allongée de six à dix ans. Les certificats émis sur la formule non modifiée, soit avant, soit après cette date, deviennent automatiquement valides pour une période de dix ans, même si, aux termes de l'ancien règlement, leur date d'expiration était antérieure au mois de mai 1965.

La composition du Certificat international de vaccination contre la variole a été modifiée de façon que soit mentionnés l'origine et le numéro de lot du vaccin administré. Le texte du Certificat a été changé et il mentionne que le vaccin utilisé est d'un type dont il est certifié qu'il répond aux exigences de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Le livret des certificats internationaux de vaccination a été réimprimé pour qu'y soient incorporés ces changements. Le nouveau livret pourra être utilisé des après le 1er janvier 1966 mais il ne sera pas d'usage obligatoire avant le 1er janvier 1967. Les certificats émis sur les formules non modifiées seront valides durant les trois années postérieures à la date d'émission.

LE IIe CONGRÈS INTERNATIONAL DE MORALE MÉDICALE

L'Ordre National des Médecins français organise à Paris dans la semaine du 23 au 28 mai 1966, avec le concours du Premier Ministre, du Ministère d'État, chargé des Affaires Culturelles, du Ministère des Affaires sociales, du Ministère de la Justice, du Ministère des Affaires Étrangères, du Ministère de l'Éducation Nationale, du Ministère de l'Information, avec l'approbation et les conseils de l'Académie Nationale de Médecine et l'Académie des Sciences Morales et Politiques et de l'Institut de Droit Comparé de l'Université de Paris, sous le parrainage d'éminentes personnalités françaises, le Deuxième Congrès International de Morale Médicale (Déontologie).

Ce Congrès aura pour thème:

"La Responsabilité Médicale" dont nous nous proposons d'analyser les différents aspects philosophiques, moraux, juridiques, sociaux, économiques, en soulignant l'importance de la notion de responsabilité personnelle du médecin dans le monde moderne.

Le permier Congrès de Morale Médicale organisé avec un grand succès par l'Ordre National des Médecins en octobre 1955 avait exposé aux représentants des Corps Médicaux des autres nations les résultats de l'expérience acquise et permis ainsi le départ d'une intéressante et fructueuse confrontation des divers systèmes juridictionnels et déontologiques.

Le thème adopté par ce deuxième Congrès lui donnera comme au précédent cette caractéristique originale d'associer à ses travaux, non seulement des médecins mais aussi des moralistes et des juristes.

L'Étude comparée des aspects déontologiques et juridiques de la responsabilité médicale dans les différents pays pourrait peut-être apporter des solutions ou des propositions constructives, qui auront une résonance aussi bien parmi les médecins qu'auprès du grand public dans le monde entier.

DIXIÈME COURS DE CARDIOLOGIE DE L'INSTITUT DE MONTRÉAL

Lundi, 9 mai 1966 — Inscription

Bienvenue: docteur Paul David, directeur de l'Institut de Cardiologie de Montréal; docteur de Guise Vaillancourt, chargé de l'enseignement postgradué à l'Université de Montréal.

Thérapeutique — Panel: Digitale, diurétiques, drogues antiarrythmiques et vaso-dilatateurs coronariens. — Modérateur: Lucien Campeau; Participants: Nicolas Aerichidé, Marc Bois, Michel Chabot et Martial Bourassa.

Étiologie et pathologie des bradycardies, professeur Jean Lenègre; Le Choc cardiogénique, Marc Bois; L'œdème aigu du poumon, Yvette Lemire; Arythmies et Cardioversion, Michel Chabot; Principes et applications du "pacing" cardiaque, Claude Meere; L'arrêt cardiaque: Techniques de réanimation, Martial Bourassa.

Forum — Modérateur: professeur J. Lenègre; Participants: Nicolas Aerichidé, Marc Bois, Yvette Lemire, Michel Chabot, Martial Bourassa et Claude Meere.

Mardi, 10 mai 1966

Démonstration clinique, professeur J. Lenègre; Sténoses de la voie pulmonaire, G. Gilbert; Anomalies de la voie aortique, N. Aerichidé; Circulation artérielle pulmonaire et shunts, professeur Jean Lenègre; Indications de l'étude hymodynamique, M. Bois; Histoire naturelle des malformations congénitales, A. Johnson; Chirurgie chez le nourrisson, G. Lepage; Chirurgie des communications inter-auriculaires, Y. Castonguay.

Forum — Modératrice: G. Gilbert; Participants: professeur J. Lenègre, A. Johnson, Nicolas Aerichidé, Gilles Lepage, Marc Bois et Y. Castonguay.

Mercredi, 11 mai 1966

Méthodes de diagnostic et possibilités chirurgicales de l'Artériosclérose, P. Grondin; Méthodes d'investigation et traitement de l'hypertension, Jacques Genest; Prophylaxie et traitement de l'Endocardite bactérienne, L. Campeau; Dépistage des candidats à la maladie coronarienne, professeur J. Lenègre; Prophylaxie et traitement de la fièvre rhumatismale, R. Lamontagne.

Jeudi, 12 mai 1966

Démonstration clinique, Ghislaine Gilbert; Bases anatomocliniques des indications opératoires, Nicholas Aerichidé;

CORBICAL

"Le seul sirop de Calcium qui ne contient pas de sucre"

Calcium — Vitamine C et fluor

La formule de l'heure

Goût exquis — assimilation excellente

"Une forme pour chaque besoin"

CROISSANCE | GROSSESSE
ASTHÉNIE | ALLERGIE

Calcium buvable normal (ampoules 10cc)

Calcium buvable fort (ampoules 10cc)

Calcium injectable - indolore - (I.V. ou I.M.)

CALCIUM
(CORBIÈRE)

WELCKER & CIE LIMITÉE
Montréal 9 - Qué.

Les préparations Drenison offrent cette gamme étendue de traitements efficaces et à prix modique en dermatologie

DRENISON AVEC NÉOMYCINE:
(flurandrenolone avec sulfate de néomycine, Lilly)
—lorsque les dermites présentent ou peuvent présenter une composante infectieuse.

DRENISON
(flurandrenolone, 0.05% Lilly)
—pour un traitement efficace de toutes les dermites répondant aux stéroïde.
—pour le contrôle de l'inflammation et du prurit.
—plus efficace que l'hydrocortisone.

DRENISON ¼
(flurandrenolone, 0.0125% Lilly)
—traitement à prix modique avec peu ou pas de diminution de l'effet thérapeutique.
—indications: après contrôle initial avec la crème ou l'onguent Drenison.
—si un traitement prolongé est nécessaire
—pour mieux couvrir les lésions étendues.
—avec les pansements occlusifs.
—lorsque le coût de revient pourrait par ailleurs décourager l'emploi des stéroïde topiques.

DRENIFORM:
(flurandrenolone avec iodochlorhydroxyquine, Lilly)
—nouvelle association stéroïde-antiinfectieux pour usage externe.
—associe les meilleurs agents de deux groupes d'action thérapeutique: stéroïde topique: Drenison ¼ à coût modique antiinfectieux: iodochlorhydroxyquine à large spectre.
—pour un traitement adjuvant des dermites étendues, aigues ou chronaiguës.
—pour le traitement des dermites répondant à l'action des corticoïdes topiques ou de l'iodochlorhydroxyquine.

ELI LILLY AND COMPANY (CANADA) LIMITED • TORONTO, ONTARIO

Lilly

pour vous aider
à prescrire
les produits
de
Drenison

CONTRE-INDICATIONS :

Les corticostéroïdes topiques (tels que le Dreniform) ne doivent pas être utilisés en cas de tuberculose cutanée. En cas de varicelle et autres infections virales, ne les administrer qu'avec précaution.

PRÉCAUTIONS :

Drenison, Drenison avec Néomycine et Dreniform doivent être employés avec précaution autour de l'œil, Dreniform doit être employé avec circonspection dans le traitement de l'otite externe chez tout malade dont le tympan est perforé.

EFFETS SECONDAIRES :

Aucun effet secondaire systémique n'a été rapporté à date à la suite de l'emploi des diverses formes de Drenison ou de Drenison avec Néomycine.

Des renseignements supplémentaires sont disponibles aux médecins, sur demande.

ELI LILLY AND COMPANY
(CANADA) LIMITED
Toronto, Ontario

L'auscultation, Harold Segall; Résultats actuels de la chirurgie des lésions valvulaires acquises, professeur J. Lenègre.

Lésions valvulaires acquises — Indications de l'étude hémodynamique, Lucien Campeau, Étude angiocardiographique, Jacques Saltiel; Les respirateurs mécaniques, P. P. Barry; Traitement chirurgical, Pierre Grondin.

Forum — Modérateur: Pierre Grondin; Participants: professeur J. Lenègre, Harold Segall, Paul David, Lucien Campeau, Gilles Lepage et Nicolas Aerichidé.

Vendredi, 13 mai 1966

Démonstration clinique, professeur J. Lenègre.

Recherches en cours: Phénomènes thrombologiques, Serge Renaud; Facteurs de risques vis-à-vis la maladie coronarienne chez le Canadien français, Claude Allard; Électrocardiogramme continu, Claude Goulet; Le diagnostic de la maladie coronarienne, professeur J. Lenègre; Électrocardiographie et Vectocardiographie: Apport et limites, Michel Chabot.

Maladie Coronarienne — La diète et les substances antiathérogéniques, Gaston Choquette; L'anticoagulothérapie, Yvette Lemire; La Chirurgie de revascularisation du myocarde, Vineberg; Réhabilitation du coronarien, Paul David.

Forum — Modérateur: Paul David; Participants: professeur J. Lenègre, Vineberg, Michel Chabot, Gaston Choquette, Yvette Lemire et Claude Goulet.

SUBVENTION FÉDÉRALE ACCORDÉE À UNE ÉCOLE D'INFIRMIÈRES EN GASPÉSIE

L'honorable Allan J. MacEachen, ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, annonce qu'une subvention fédérale de $173,013.33 vient d'être accordée pour la construction d'une école d'infirmières à l'Hôtel-Dieu de Gaspé, Havre de Gaspé, Québec.

Le nouvel édifice, des plus moderne et capable de recevoir 104 étudiantes, desservira la partie est de la péninsule de Gaspé. Il n'existe à présent aucune école d'infirmières à l'est de Rimouski.

On prévoit que la construction sera terminée en septembre 1966.

JOURNÉE D'ÉTUDE SUR LE SYNDROME CARDIAQUE DES GROS BUVEURS DE BIÈRE

Québec, 25 mai 1966

Au cours de l'automne et de l'hiver 1965-1966, un syndrome inusité a été observé dans la ville de Québec. Il s'agit de 47 malades, 45 hommes et 2 femmes, gros buveurs de bière, qui se sont présentés avec une dyspnée importante, des douleurs épigastriques, des signes de défaillance cardiaque droite et gauche, des anomalies électrocardiographiques inhabituelles et de très bas débits cardiaques. Vingt des malades sont décédés peu de temps après leur admission. Tous ont été autopsiés et l'aspect anatomo pathologique de leur myocarde apparaît comme exceptionnel.

Le département de médecine de la Faculté de médecine de l'Université Laval organise une réunion au cours de laquelle ce syndrome sera présenté et discuté. Cette réunion se tiendra le mercredi 25 mai 1966 à la faculté de médecine de l'Université Laval; elle est ouverte à toutes les personnes intéressées, cliniciens, pathologistes, épidémiologistes, toxicologues et autres.

On peut obtenir un programme de la réunion sur demande.

Yves Morin,
Hôtel-Dieu, Québec.

LIVRES REÇUS

Les consultations journalières en urologie. Par R. COUVELAIRE, professeur de clinique urologique à la Faculté de Médecine, chirurgien de l'Hôpital Necker. — Un volume de 110 pages, avec 7 figures (17 x 21.5). Cartonné: 20 F. Masson et Cie, édit., Paris, 1965.

Les consultations journalières en urologie offrent cette particularité de poser au généraliste des problèmes qui lui sont peu familiers et qu'il résout volontiers sur la foi d'examens interprétés par des tiers (biologistes, radiologistes) ou dans l'esprit de thérapeutiques symptomatiques: fièvre = antibiotique; brûlures uréthrales = calmants; colique néphrétique = antispasmodique; hématurie = coagulants, etc. Il s'ensuit de curieuses et d'évitables aberrations.

Quel que soit l'intérêt des explorations systématiques du nephron (globales ou électives), des dosages chimiques prouvant l'harmonie ou le déséquilibre du milieu intérieur, le nombre de malades qui possèdent à cet égard d'impressionnants dossiers augmente sans cesse, alors que le trouble qui les inquiète ou les importune ne les justifient pas et sont le fait soit d'une erreur de jugement, soit plus souvent d'une méconnaissance de la sémiologie urologique élémentaire.

Ainsi s'explique l'exposé de ce livre qui, à partir du signe cherche à comprendre la signification de la maladie et surtout cherche à désigner l'exploration qui sera décisive sans être nocive ou douloureuse.

Le rôle capital de l'interrogatoire, la place volontairement limitée des explorations instrumentales, la place — immense — de l'exploration radiologique (nuancée en fonction du cas concret) sont soulignés à propos de chaque motif de consultations.

Enfin, sans prétendre fournir sur tous les sujets les raisons du choix d'une thérapeutique, la conclusion est présentée à propos de maladies fréquentes: la tuberculose urinaire, la lithiase, la maladie prostatique, les tumeurs de vessie, etc.

Toutes ces maladies appellent habituellement et d'abord le conseil d'un généraliste, parfois et surtout lorsque l'insuffisance rénale débute ou est présente, celui d'un néphrologue alors même qu'elles appartiennent à l'urologie, parce que le dénouement (tôt ou tard, et mieux vaut tôt que trop tard) appellera sur scène le chirurgien seul habilité à supprimer les obstacles, à extraire les organes détruits ou dangereux, à remplacer ceux qui sont indispensables à la vie.

Grandes divisions de l'ouvrage

Libre propos sur les deux personnages de la consultation. — De la valeur des symptômes et des signes. — De l'interprétation des explorations radiologiques. — Du dossier urologique et de la décision thérapeutique. — Index des matières.

Les consultations journalières en rhumatologie. Par J. CHABOT, médecin assistant des Hôpitaux de Paris. Deuxième édition revue et corrigée. Préface du professeur F. COSTE. — Un volume de 184 pages, avec 23 figures, 14 tableaux (17 x 21.5). Cartonné: 22 F. Masson et Cie, édit., Paris, 1965.

Un malade consulte; il expose les troubles qu'il ressent. D'après les symptômes qu'il a recueillis et groupés, le médecin examine le sujet, puis il fait appel à ses souvenirs livresques, aux associations d'idées provenant de cas analogues. Il pose un diagnostic; il le complète, si besoin, par des examens biologiques choisis avec discernement: partant des signes, il est parvenu à la maladie et il peut lui donner un nom.

Cette succession indispensable d'opérations mentales est décrite dans les volumes des "Consultations journalières".

A l'inverse des arides et schématiques exposés des "questions" de concours ou des articles de traités, le lecteur ne se trouve pas devant des maladies, mais devant des malades, c'est-à-dire, non pas en face de l'abstrait, mais de la réalité.

Cet ouvrage de la collection, préfacé par le professeur F. Coste, est consacré aux consultations journalières en rhumatologie. Sont successivement présentés et étudiés "ceux qui souffrent": soit de l'ensemble de leurs articulations, qui sont chaudes et gonflées, ou bien déformées et enraidies, ou bien seulement douloureuses; soit de leur rachis, raide, décalcifié ou déformé; soit enfin de telle ou telle partie de leurs corps: du cou, du dos, des "reins", du thorax, du bassin ou des membres. Et, enfin, deux catégories de patients qui hantent les consultations et les préoccupations des médecins: les psychalgiques d'une part, et les sujets atteints de ces maladies sévères et diffuses, les collagénoses, d'autre part.

Chacun de ces chapitres conduit peu à peu le lecteur du symptôme douleur et de l'examen clinique, biologique et radiologique, au diagnostic de l'affection rhumatismale en cause et à l'ordonnance détaillée qui en résulte.

Quatorze tableaux s'attachent à préciser clairement les étapes d'un diagnostic, le choix de telle médication, l'indication de telle physiothérapie ou de telle station thermale. Vingt-trois figures schématisent les méthodes d'examen clinique, les aspects radiologiques et les techniques d'infiltration articulaire.

La deuxième édition, revue et corrigée, comporte des précisions sur la reconnaissance et le traitement d'affections souvent méconnues comme, par exemple, les tendomyoses et les myalgies, la pseudopolyarthrite rhizomélique ou la chondrocalcinose.

Essentiellement pratique, cet ouvrage rendra les plus grands services aux praticiens dans l'exercice quotidien de leur tâche, leur permettant de s'orienter dans le minimum de temps devant "celui qui souffre de .. .".

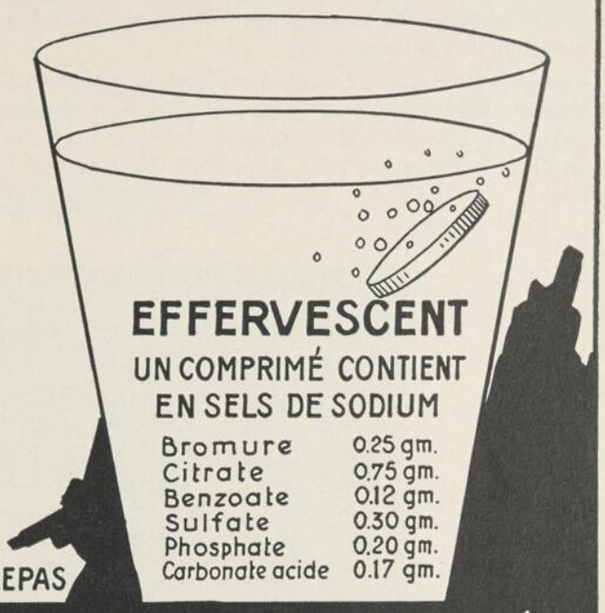
Grandes divisions de l'ouvrage

I. Ceux qui souffrent de plusieurs articulations. — II. Ceux qui ont le dos raide. — III. Les décalcifiés ou soi-disant tels. — IV. Les gens "de travers". — V. Ceux qui localisent leurs douleurs à un segment bien déterminé du rachis. — VI. Ceux qui souffrent du cou. — VII. Ceux qui souffrent du dos. — VIII. Ceux qui souffrent des "reins". — IX. Ceux qui souffrent des côtes et du cœur. — X. Ceux qui localisent leur douleur au bassin. — XI. Ceux qui souffrent du bras. — XII. Ceux qui souffrent de l'épaule. — XIII. Ceux qui souffrent du coude. — XIV. Ceux qui souffrent des mains. — XV. Ceux qui localisent leur douleur à la cuisse. — XVI. Ceux qui souffrent des genoux. — XVII. Ceux qui souffrent des pieds. — XVIII. Ceux qui souffrent de partout. — Index alphabétique. — Index des tableaux.

Les comas — Études cliniques et biologiques. Monographie annuelle de la Société française de Biologie clinique, 1966. Sous la direction de M. PAGET et L. HARTMANN. — Un volume broché de 320 pages, avec 61 figures (15 x 24). 48 F. Franco: 50.50 F. L'Expansion, édit., 1966.

NORMO GASTRYL

AÉROPHAGES
DYSPEPTIQUES
GASTRIQUES
FONCTIONNELS



EFFERVESCENT
UN COMPRIMÉ CONTIENT
EN SELS DE SODIUM

Bromure	0.25 gm.
Citrate	0.75 gm.
Benzoate	0.12 gm.
Sulfate	0.30 gm.
Phosphate	0.20 gm.
Carbonate acide	0.17 gm.

UN COMPRIMÉ MATIN, MIDI ET SOIR AVANT LES REPAS

Laboratoires U.P.S.A. AGEN (France) *Canada : Laboratoires JEAN OLIVE - MONTRÉAL*

CHOLÉMIQUES
INSUFFISANTS
HÉPATIQUES
AZOTÉMIES
HYPERCHOLESTÉROLÉMIE
CURES DE DIURÈSE
DERMATOSES

Une à deux cuillerées à thé matin et soir dans un verre d'eau

LABORATOIRES U.P.S.A. AGEN (France)
CANADA, 200 Rue Vallée MONTRÉAL

CORPORATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE LIMITÉE - MONTRÉAL

La quatrième monographie de la Société Française de Biologie Clinique est à l'image de ses trois aînées.

Ces exceptionnelles qualités, elle les doit aux collaborateurs de marque qui nous accordent leur concours.

Pouvons-nous céler ici le rôle déterminant de notre secrétaire général dont l'autorité souriante et la persévérance surent vaincre les réticences de collègues déjà surchargés de besogne et permirent la sortie de cet ouvrage, le jour même de l'ouverture de nos journées ?

Nous ne tenterons pas d'esquisser la moindre présentation des rapports honorés de la signature de MM. F. Lhermitte, J. Scherrer, H. Lestradet, M. Legrain, G. Richet, G. Moretti, M. Gaultier, J. Baumann, J.-M. Mantz, H. Fischgold et P. Lechat.

Il y a des audaces qui ne payent pas.

A chacun de ces éminents collègues dont l'enseignement séduira tous ceux qui auront la sagesse d'en profiter, nous dirons simplement le merci respectueux et chaleureux de tous les participants aux Journées Scientifiques de la Société Française de Biologie Clinique.

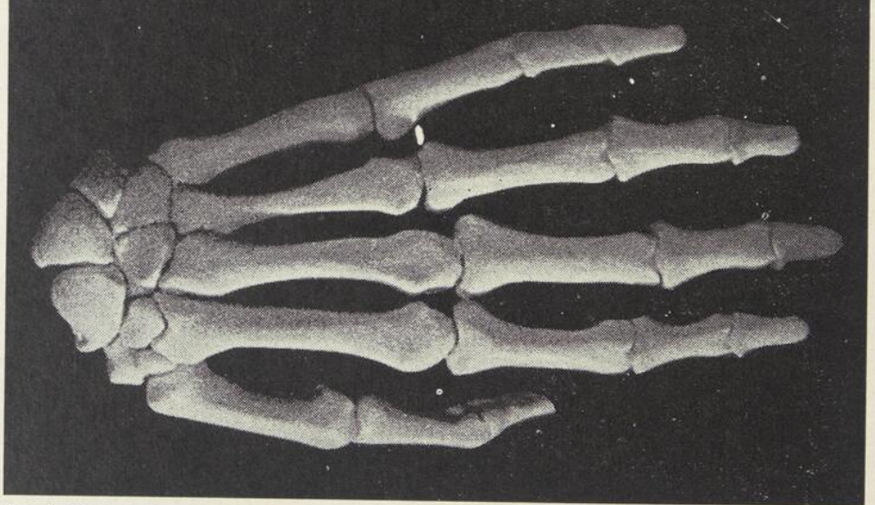
Table des matières

Brefs propos liminaires, par M. Paget. — Dissolutions de la conscience et comas. Étude neurophysiologique, par F. Lhermitte et J.-C. Gaultier. — Les niveaux de vigilance physiologique: les états de veille et de sommeil, par J. Scherrer et O. Benoit. — Le coma diabétique, par H. Lestradet et I. Deschamps. — Les comas par hyperosmolarité, par J.

Pour les arthritiques sujets à l'irritation gastrique

Butazolidine® alka Geigy

Cette formule antacide réduit les risques de troubles gastriques au minimum tout en procurant les avantages prouvés de la **Butazolidine**, agent anti-arthritique non apparenté aux stéroïdes.



Posologie
La dose d'attaque recommandée est de 300 mg à 600 mg (3-6 capsules) par jour, fractionnée et prise avant ou après avoir mangé ou avec un verre de lait. Dès qu'une amélioration se manifeste, habituellement après deux ou trois jours, on doit s'empresser de réduire la dose jusqu'au minimum requis pour obtenir soulagement. La dose d'entretien ne doit pas excéder 400 mg par jour; on obtient souvent des résultats satisfaisants avec aussi peu que 100 mg à 200 mg par jour.

Contre-indications et Précautions
La Butazolidine alka est contre-indiquée en présence d'oedème, chez les sujets menacés de décompensation cardiaque, de même que chez ceux dont l'anamnèse révèle un ulcère peptique ou une dyscrasie sanguine. Il faut être très prudent chez les malades qui ont des antécédents d'allergie médicamenteuse, d'hypertension et d'atteinte rénale, cardiaque ou hépatique. On doit suivre de très près les malades âgés traités à la Butazolidine alka, et chez les malades franchement séniles on l'omet complètement. L'emploi de la Butazolidine alka simultanément avec d'autres agents chimiothérapeutiques puissants n'est pas non plus recommandé.
La Butazolidine alka ne doit être administrée que sous étroite surveillance médicale. Il faut faire des numérations globulaires complètes à intervalles hebdomadaires durant la phase initiale du traitement, et à intervalles de deux semaines par la suite. On doit avertir le malade de communiquer immédiatement avec son médecin dès l'apparition de fièvre, d'un mal de gorge, de lésions buccales ou de méléna.

Présentation
Butazolidine® alka, capsules (orange et blanc) renfermant 100 mg de Butazolidine (phénylbutazone), 100 mg d'hydroxyde d'aluminium, 150 mg de trisilicate de magnésium et 1.25 mg de méthylbromure d'homatropine.

Bibliographie complète de la Butazolidine: 3244 travaux jusqu'à ce jour.

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

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

G-1922F

L'angolytique pour le jour

MODITEN 2mg

Chlorhydrate de fluphénazine Squibb

Angolyse: (Du grec anchein: étouffer; cf. anxiété et du grec lyein: dissoudre) disparition de l'anxiété et retour du patient à la normale.

Le Moditen neutralise l'anxiété et la tension et rend votre patient normal. Le Moditen ne crée pas d'euphorie artificielle ni de sédation excessive. Moditen est recommandé comme angolytique diurne pour tous et pour toutes—tous ceux dont la vigilance mise à rude épreuve ne doit pas gêner les réactions musculaires, réflexes ou volontaires. Moditen rend votre patient à la normale.

MODITEN 2mg DE SQUIBB

une fois par jour

Renseignements complets sur demande.

E·R·SQUIBB & SONS Ltd., MONTREAL, CANADA

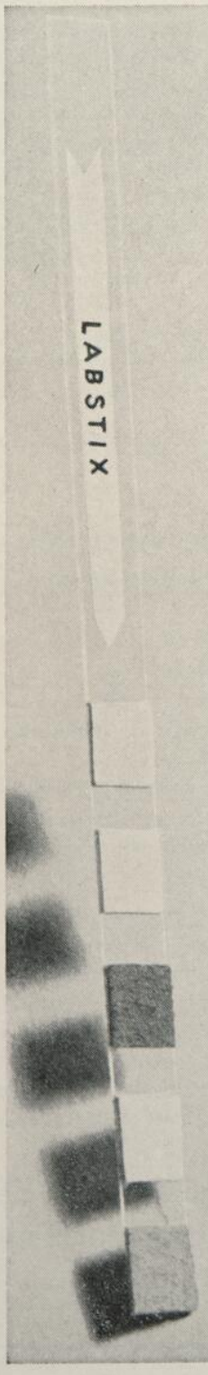
Aillet, R. Nedey et M. Legrain. — Les troubles neuropsychiques de l'urémie chronique, par G. Richet et F. Vachon. — Le coma hépatique, par G. Moretti, J. Staeffen et P. Ballan. — Les comas toxiques, par M. Gaultier, Et. Fournier et F. Mellerio. — Les comas post-anesthésiques, par J. Baumann. — Le coma dépassé, par J.-M. Mantz, D. Storck, J.-D. Tempe et B. Hamman. — L'EEG dans les comas d'origine médicale et toxique, par H. Fischgold ete M.-F. Radvanyi. — Pharmacologie des neurostimulants utilisables au cours des comas, par P. Lechat.

Les ulcères de l'œsophage. Les pancréatites chroniques. — Rapports présentés aux Journées françaises de Gastro-entérologie (Paris 9-10 octobre 1965. Par le professeur J.-L. LORTAT-JACOB, président, et le docteur R. VIGUIÉ, secrétaire général. — Un volume de 304 pages, avec 70 figures et 36 tableaux (17.5 x 24). 55 F. Masson et Cie, édit., Paris, 1966.

Ce volume rassemble les textes des rapports présentés aux Journées Françaises de Gastro-Entérologie d'octobre 1965.

La première partie, consacrée aux ulcères de œsophage, débute par une étude étiopathogénique basée sur l'analyse de 116 observations. L'action acidopeptique du suc gastrique, les altérations préalables de l'œsophage, les malformations du bas-œsophage, et le problème des ulcères non peptiques, y sont successivement abordés. Une étude clinique (données étiologiques non anatomiques, évolution, complica-

Du nouveau de Ames
5 données uro-analytiques
de base en 30 secondes



BÂTONNETS RÉACTIFS

Labstix

MARQUE DÉPOSÉE

l'analyse urinaire la plus complète possible au moyen d'un seul bâtonnet réactif

Les bâtonnets réactifs LABSTIX sont des guides, utiles dans bien des cas, pour faire un diagnostic différentiel. Un résultat "positif" inattendu peut vous aider à dépister, avant l'apparition de symptômes plus précis, un état pathologique caché; un résultat "négatif" peut vous permettre d'éliminer un grand nombre d'anomalies dans une gamme assez étendue. Les cinq régions d'épreuve colorimétrique sont:

pH— ces valeurs sont indiquées en chiffres à l'intérieur de la marge essentielle de pH 5 à pH 9.

Protéine—pourcentages (mg) qui vont des traces, jusqu'à 30, 100, 300 et plus de 1,000 mg %.

Glucose—donne une réponse affirmative ou négative quant à la déperdition de sucre dans l'urine.

Cétones—dépiste les corps cétoniques de l'urine à la fois sous forme d'acide acétoacétique et d'acétone.

Sang occulte—épreuve spécifique pour l'intégrité des globules rouges, de l'hémoglobine ou de la myoglobine.

Voici enfin un bâtonnet réactif transparent et rigide ... qui facilite les épreuves urinaires. Excellent contraste de couleur rendu possible par la bande transparente et par des cartes colorimétriques précises, permettant des lectures exactes et qui peuvent être reproduites.

Présentation: Bâtonnets réactifs LABSTIX, en flacon de 100 (cartes colorimétriques avec chaque flacon).

Ames Company of Canada, Ltd.
Rexdale (Toronto) Ontario

AMES

CA-081F 65

tions, formes cliniques et diagnostic différentiel) et endoscopique (aspects de la sténose, de la muqueuse, et biopsie muqueuse) y fait suite, précédant une description radiologique très poussée et abondamment illustrée. Les problèmes thérapeutiques, médicaux et chirurgicaux, avec leurs éléments, leurs modalités, leurs indications respectives et leurs résultats, fournissent l'occasion d'une large et utile mise au point, sur un ensemble de méthodes dont il importe de définir les principes de choix.

Plus de deux cents pages sont consacrées à l'étude des pancréatites chroniques et de leur traitement. Il semblait en effet indispensable de tenter un effort d'unification de terminologie, de précision diagnostique pré et peropératoire; et de dégager les aspects pour lesquels certains gestes opératoires seraient susceptibles de donner des résultats durables.

Des rapports extrêmement précis ont donc été consacrés, tout d'abord aux recherches physiologiques et expérimentales, à l'étude biologique sous ses divers aspects (enzymologie, épreuve à la secrétine pancréozymine, glycorégulation, corps marqués, malabsorption) et aux diverses possibilités d'exploration radiologique.

Les chapitres consacrés à l'étiologie et à l'anatomie-pathologie objectivent un effort très méritoire de définition et de classification, et étudient aussi bien les pancréatites chroniques expérimentales, le problème du passage de la pancréatite aiguë à la pancréatite chronique, et les pancréatites chroniques familiales, que les lésions observées en microscopie électronique ou les aspects macroscopiques révélés par l'exploration chirurgicale.

Six rapports chirurgicaux, consacrés à la thérapeutique, fournissent un matériel d'étude comparative irremplaçable. Ne faisant état que d'observations ayant au moins deux ans de recul, précisant les différents types d'intervention, leurs indications et leurs résultats, fonction du type clinique et anatomique de l'affection, les auteurs peuvent utiliser plus de 1,100 cas d'opérations visant les pancréatites chroniques. Grâce à cet apport, le lecteur dispose d'un extraordinaire matériel de travail, recueillant dans des conditions excellentes et très objectives les données accumulées par les chirurgiens français les plus expérimentés, et accompagnées des commentaires et des considérations les plus instructives.

Grandes divisions de l'ouvrage

Les ulcères de l'œsophage: Étiopathogénie. Clinique. Oesophagoscopie. Radiologie. Traitement. — Les pancréatites chroniques: Clinique. Biologie. Radiologie. Étiologie. Anatomie pathologique. Traitement chirurgical.

Massage des zones réflexes: dans la musculature et dans le tissu conjonctif. Par Wolfgang KOHLRAUSCH. Traduit de l'allemand sous la direction de H.-J. CULIOLI. — 2e édition entièrement refondue. — Un volume de 158 pages, avec 47 figures en noir et en couleurs (16.5 x 24.5). 30 F. Masson et Cie, édit., Paris, 1966.

Ce livre, dont paraît la seconde édition, fait suite aux travaux fondamentaux de l'auteur sur les rapports réflexes entre viscères et musculature. Le traitement des maladies nerveuses a tiré profit de l'expérience montrant que les changements d'état des zones réflexes peuvent servir de point de départ à une action thérapeutique. Il est démontré que le massage des zones réflexes de la musculature et du tissu conjonctif, en revivifiant et en rééquilibrant les centres de régulation situés dans la moelle épinière, le bulbe ou le diencéphale, agit sur l'organe malade par voie réflexe directe et même indirecte. Ce dernier, trop tôt stimulé, peut réagir fortement de façon nocive pour le malade. C'est pourquoi le massage des zones réflexes se pratique initialement à distance de ces régions sensibles.

Après avoir analysé la technique de ce massage, l'auteur passe en revue ses indications, qui sont multiples et restent à développer dans de nombreuses directions. A ce titre cet ouvrage intéresse kinésithérapeutes et médecins praticiens, auxquels il donne de nouvelles possibilités thérapeutiques comme il leur permet de compléter les indications de cette technique moderne de massage.

Grandes divisions de l'ouvrage

I. Bases théoriques du traitement. — II. Forme et situation des zones. — III. La technique du massage du tissu conjonctif. — IV. Zones réflexes dans les maladies chirurgicales et orthopédiques. — V. Zones réflexes lors des troubles vasculaires. — VI. Zones réflexes du rhumatisme chronique. — VII. Zones réflexes lors des douleurs à la tête et aux reins. — VIII. Zones réflexes lors des maladies des organes internes. — IX. Zones réflexes lors des maladies des voies respiratoires. — X. Zones réflexes lors des maladies des organes abdominaux — XI. Zones réflexes dans les maladies neurologiques. — Remarque finale. — Bibliographie.

AVIS CONCERNANT LES EXAMENS

Les examens pour admission au Titre d'Associé (Fellow) en Médecine ou en Chirurgie générale, avec modification de ces examens pour certaines spécialités, et pour la Certification dans les spécialités médicales et chirurgicales approuvées ont lieu à chaque automne. Les listes de candidats aux examens de 1966 sont closes; on acceptera les demandes d'admission aux examens de 1967 jusqu'au 31 mars 1967.

On peut se procurer, sur demande, les Règlements et Normes de Formation post-universitaire régissant les Examens, ainsi que les formules de demande d'admission aux examens, la liste des hôpitaux canadiens reconnus par le Collège royal pour la formation post-universitaire et les formules de demande d'évaluation de la formation. On doit spécifier la spécialité à laquelle on est intéressé.

Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada

74, avenue Stanley, Ottawa 2, Ontario

L'Union Médicale du Canada en 1897

LE MICROBE DE LA CALVITIE

Mai 1897

Nous annoncions à nos lecteurs dans notre dernière livraison (page 227), que le docteur Sabouraud avait probablement découvert le microbe de la calvitie. La découverte a été depuis confirmée par les nouvelles et les articles parus dans les divers journaux de médecine. Nous sommes véritablement en présence d'une nouvelle conquête de la bactériologie. Le docteur Wickham, dans un intéressant article paru dans le *British Medical Journal* (1) rapporte les expériences du docteur Sabouraud, ainsi que les conclusions auxquelles il est arrivé; le présent bulletin n'est au fond qu'un résumé de cet article.

Voici d'abord la technique à suivre pour trouver le microbe. Sur les parties du cuir chevelu atteintes de séborrhée, gratter l'exsudation huileuse que l'on a fait sortir par pression; étendre cette exsudation sur une lamelle; dissoudre les graisses par l'éther; colorer pendant cinq minutes au violet de gentiane, décolorer par la solution de Gram, l'alcool et l'huile d'aniline; on voit sous le microscope des myriades de microbes spéciaux qui sont des bacilles très fins.

Le bacille, jeune, est punctiforme et ressemble presque à un coccus; après coloration par le Gram, il n'a pas 1 millimètre de long. Les bacilles adultes ont un milimètre de long par ½ millimètre de diamètre. On en trouve quelquefois, mais rarement, dans l'exsudation, qui ont une forme sigmoïde, et sont de la longueur du bacille de la tuberculose: on les trouve en chaînette.

Les bacilles de la séborrhée se localisent, par masses arrondies, au tiers supérieur du follicule pileux. Lorsqu'ils sont associés à d'autres germes, ce qui arrive souvent, cela donne lieu à des affections secondaires des follicules, telles que diverses variétés d'acné. Ces mêmes bacilles attaquent aussi les glances sébacées du cuir chevelu. Le cheveu qui contient un follicule malade meurt, et si on l'examine au microscope, on constate que la partie la plus vieille est saine, et la partie la plus jeune atrophiée. Les croûtes qui se forment sur la tête des séborrhéïques sont dues à la superposition d'autres microbes qui, en général, dans ces cas-là, ne causent pas d'acné.

Le docteur Sabouraud ne peut pas encore expliquer quel est le mécanisme par lequel le bacille de la séborrhée produit la calvitie. Anatomiquement, il amène une hypertrophie progressive des glandes sébacées et une exsudation de leucocytes autour de la papille du cheveu. Lorsque ceci est accompli, le cheveu tombe, et chaque cheveu nouveau qui remplace un cheveu tombé est plus faible et plus petit que son prédécesseur.

Le docteur Sabouraud affirme que la pelade est de même nature que l'alopécie séborrhéïque. La dépilation de la séborrhée est chronique, incomplète, diffuse, et siège de préférence au sommet de la tête. La dépilation de la pelade est complète, localisée, et peut survenir sur n'importe quel point du cuir chevelu. Une plaque de pelade est une attaque aiguë localisée de séborrhée. La preuve de ceci, c'est que,

AVIS DE CHANGEMENT D'ADRESSE

(A 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)

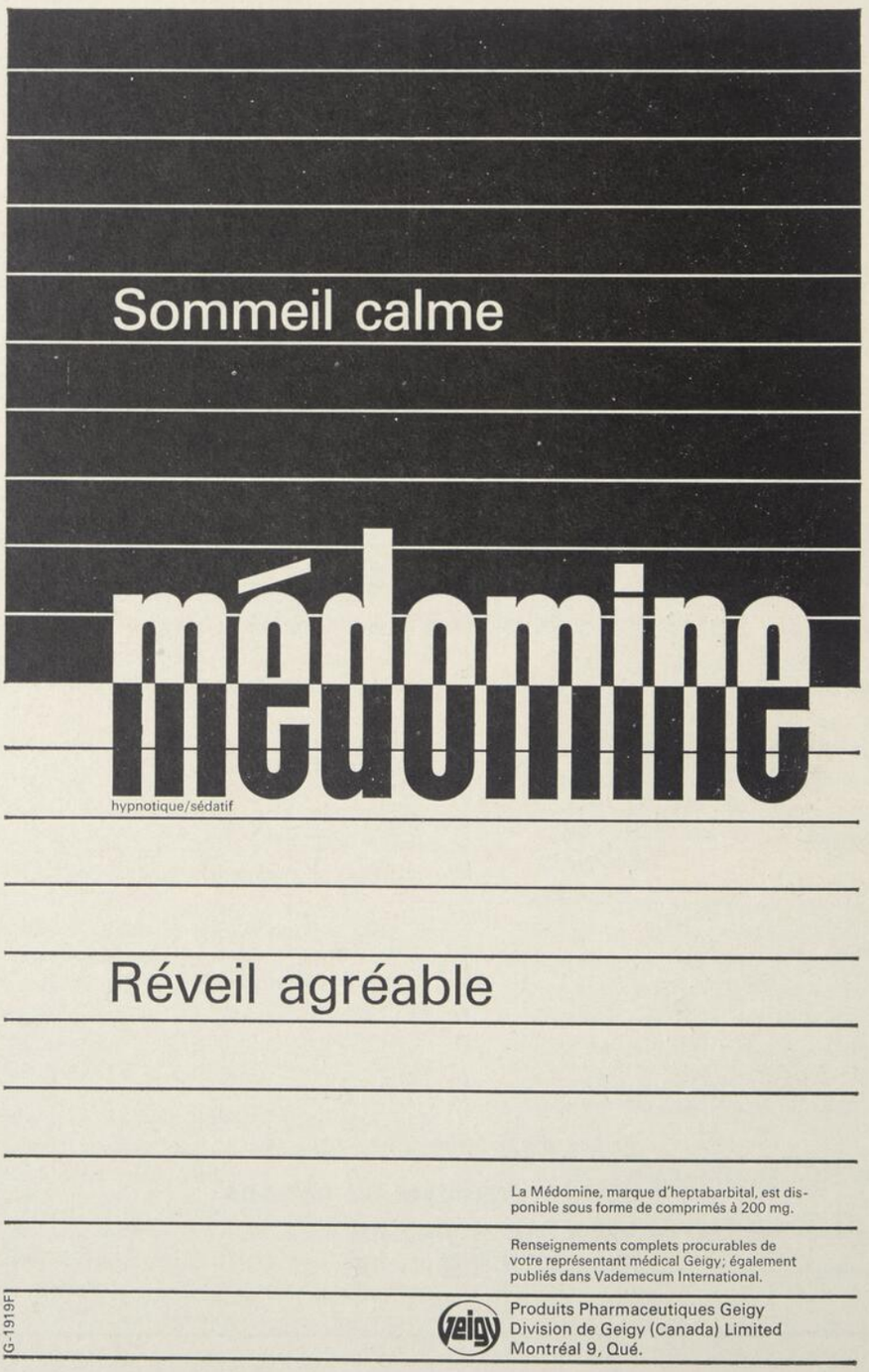
A partir du .....

Prière d'expédier à :

L'UNION MÉDICALE DU CANADA
5064, Avenue du Parc
Montréal 8, P.Q.

sur les coupes de peau affectés de pelade à son début, on trouve tous les follicules pileux sans exception infectés par le bacille séborrhéïque, tandis qu'autour des parties malades le cuir chevelu est sain et les follicules sont indemnes. Pour trouver cela, Sabouraud a fait des recherches pendant un an et examiné attentivement pas moins de trente-deux coupes de peau: il a toujours constaté le même fait, qu'il a confirmé expérimentalement en inoculant des cultures du bacille à des moutons, des cochons d'Inde et des lapins, ce qui a produit chez ces animaux des plaques de pelade. Il conclut sans hésiter que la séborrhée et la pelade sont essentiellement identiques.

Le docteur Sabouraud a donc prouvé, la chose est maintenant admise: 1° que l'origine microbienne de la calvitie est certaine; 2° que le microbe de la calvitie est le même que celui de la séborrhée; 3° que la séborrhée et la pelade sont de même nature. Mais le savant médecin français ne veut pas s'arrêter en si beau chemin. Il poursuit activement ses recherches afin de compléter ses expériences. Qui sait si un beau matin il ne nous donnera pas le traitement spécifique de la calvitie, la lotion merveilleuse désirée depuis si longtemps, et que beaucoup de gens accueilleraient comme une eau de Jouvence (à condition, naturellement, qu'ils ne s'en servent pas trop tard).



NOUVELLES PHARMACEUTIQUES

LA BOURSE CIBA DE RECHERCHE MÉDICALE ATTRIBUÉE POUR L'ANNÉE 1966 AU DOCTEUR JOHN IRWIN DE L'UNIVERSITÉ D'ALBERTA

Le docteur Irwin obtint son diplôme de docteur en médecine à l'Université d'Alberta en 1964. Après un stage d'internat au University Hospital à Edmonton, il poursuit actuellement des études de pharmacologie pour l'obtention d'un Ph.D. La bourse CIBA lui permettra de consacrer sa recherche, sous la direction du docteur E. E. Daniel, à l'étude de certains aspects de la motilité du tractus gastro-intestinal supérieur et de sa musculature.

La candidature du docteur Irwin a été approuvée par un Comité composé des personnalités suivantes: MM. les docteurs J. L. S. Browne, de l'Université McGill, président; R. C. Dickson, de l'Université Dalhousie; J. C. Laidlaw, de l'Université de Toronto; R. L. Noble, de l'Université de Colombie Britannique; Eugène Robillard, de l'Université de Montréal; et C. Walter Murphy, administrateur de la bourse et conseiller médical à CIBA Company Limited, Dorval, Québec.

SOCIÉTÉ CANADIENNE DE RECHERCHES CLINIQUES

Attribution de bourses Schering de recherches cliniques pour 1966

Le docteur Jacques R. Ducharme, président de la Société canadienne de Recherches cliniques, vient d'annoncer l'attribution pour 1966 des bourses de voyage de Schering.

Quatre bourses ont été accordées à des médecins qui se sont distingués dans le domaine de la recherche médicale, afin de leur permettre d'étudier des techniques particulières et de faire des recherches spécifiques en Angleterre, en Suède et en Israël.

Le docteur Charles H. Hollenberg, de la Clinique médicale et du Service de Médecine de l'Université McGill au Montreal General Hospital, a reçu une bourse de voyage de Schering pour l'été 1966, afin de lui permettre de poursuivre ses recherches sur les facteurs en rapport avec la synthèse des enzymes dans les tissus adipeux. Le docteur Hollenberg participera à des travaux sur le métabolisme des acides nucléiques, dans le laboratoire du docteur A. Korner, dans le Service de Biochimie de l'Université de Cambridge en Angleterre.

Le docteur Thomas Sandor, du Laboratoire d'Endocrinologie de l'Hôpital Notre-Dame de Montréal, a reçu une bourse de voyage de Schering, accordée par la Société canadienne de Recherches cliniques, pour lui permettre de travailler avec le professeur Chester Jones du Service de Zoologie à l'Université de Sheffield en Angleterre. Il s'agit de travaux d'endocrinologie comparée portant sur la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens, dans différentes espèces de vertébrés.

Le docteur Richard Wilson, du Service d'Obstétrique et de Gynécologie de l'Université de Toronto et du Toronto General Hospital, a reçu une bourse de voyage de Schering, accordée par la Société canadienne de Recherches cliniques, afin de lui permettre de poursuivre ses recherches sur la biosynthèse des hormones stéroïdes, au niveau du cortex surrénal du fœtus. Le docteur Wilson travaillera en collaboration avec le professeur Diczfalusy, qui dirige le Hormonlaboratoriet de l'Hôpital Karolinska à Stockholm en Suède.

tétracycline renforcée

pour obtenir une plus grande efficacité antibactérienne

Albamycin T
novobiocine-tétracycline

	Tétracycline	*Albamycin T*
Staphylococci	69.0%	98.3%
Streptococci	85.2%	96.8%
D. pneumoniae	97.4%	98.2%
H. influenzae	98.1%	100.0%
E. coli	69.6%	77.2%
Pseudomonas	29.2%	43.2%
A. aerogenes	57.1%	70.2%
K. pneumoniae	40.3%	55.1%
Proteus	17.3%	68.3%
Total*	**63.2%**	**85.6%**

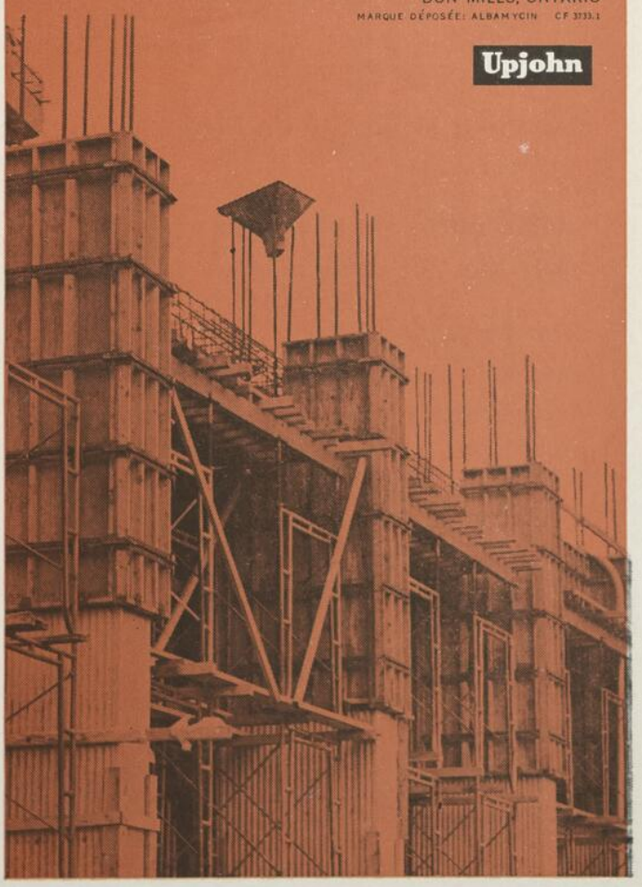
*D'après le nombre de souches essayées dans 17 hôpitaux canadiens. Tétracycline: 6867 souches essayées, dont 4337 étaient sensibles. Albamycin T: 7424 souches essayées, dont 6353 étaient sensibles.

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

Documentation détaillée envoyée sur demande

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA
DON MILLS, ONTARIO
MARQUE DÉPOSÉE: ALBAMYCIN CF 3733.1

Upjohn



Le docteur David Rubinstein, du Service de Biochimie de l'Université McGill de Montréal, a reçu une bourse de voyage de Schering, accordée par la Société canadienne de Recherches cliniques, afin de lui permettre de poursuivre ses études sur la synthèse et la sécrétion des lipoprotéines et l'effet des hormones sur la liponéogénèse dans le foie. Le docteur Rubinstein partagera son temps entre le laboratoire du docteur B. Shapiro, du Service de Biochimie de l'Université Hébraïque, et les laboratoires du docteur D. Danon du Service d'Ultrastructure de l'Institut Weizmann de Rehovoth en Israël.

Ces bourses sont offertes par la Schering Corporation Limited, dans le but de stimuler l'intérêt vers les recherches médicales et en particulier, vers les recherches cliniques.

FUSION DE VAPONEFRIN CO. ET ARLINGTON-FUNK

La Vaponefrin Company qui a tracé la voie dans la thérapie de l'inhalation pour l'asthmatique et l'emphysémateux s'est associée à Arlington-Funk Laboratories de Montréal.

"Cette fusion", a déclaré monsieur Robert Wygant, vice-président et administrateur général d'Arlington-Funk, "permettra à Arlington-Funk de fournir aux médecins et aux pharmaciens un service complet d'éléments thérapeutiques pour adoucir les troubles respiratoires".

"Vaponefrin est synonyme de traitement par inhalation, car ce nom qualifie le prototype auquel on compare tous les nouveaux produits. Arlington-Funk est à l'avant-garde de la recherche et de la mise au point des stimulants respiratoires efficaces tels que l'Emivan. Nous serons maintenant en état de procurer un service complet pour le soulagement et la maîtrise d'une foule d'affections respiratoires" a ajouté monsieur Wygant.

On peut se procurer dès maintenant toute la série d'inhalateurs Vaponefrin, de solutions et d'aérosols Metermatics d'un océan à l'autre, grâce aux laboratoires d'Arlington-Funk à Montréal et aux succursales de cet établissement qui se trouvent à Moncton, Toronto, Winnipeg, Calgary et Vancouver.

HÔPITAL SAINT-LUC MONTRÉAL

— RÉSIDENTS —

Hôpital Général,
accrédité par le Conseil Canadien d'Accréditation des Hôpitaux,
accrédité par le Collège Royal et le Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec,
affilié à la faculté de Médecine de l'Université de Montréal avec 11 moniteurs à plein temps,

offre plusieurs postes de résidents.

Les postes suivants sont disponibles pour appointement le 1er juillet 1966.

— Médecine	6 vacances	— O.R.L.	2 vacances
— Orthopédie	3 vacances	— Obs./Gyn.	1 vacance
— Chirurgie	17 vacances	— Anesthésiologie	1 vacance
— Pédiatrie	1 vacance	— Laboratoires	2 vacances
— Urologie	2 vacances	— Radiologie	1 vacance

S'adresser au

DIRECTEUR MÉDICAL

Hôpital Saint-Luc
1058, rue St-Denis, Montréal 18, P.Q.
Tél. 861-7321
Local 291

TABLE DES ANNONCEURS

Abbott Laboratoires Limitée (Erythrocine) ... 48
Ames Company of Canada Ltd. (Labstix) ... 91
Arlington-Funk Laboratories (DBI — TD) ... 81
Astra Pharmaceuticals (Canada) Limited (Jectofer) ... 73
Bellon Roger, Laboratoire (Hydrothricine) ... 76
Boehringer Ingelheim (Préludine) ... 21
Bristol Laboratories of Canada Limited (Dynapen) ... 11-12-13
Bristol Laboratories of Canada Limited (Prostaphline) ... 47
Calmic Limited (Polybactrin) ... 57
Ciba Limitée (Serpasil-Esidrex) ... Deuxième page de la couv.
Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada (Avis d'examens) ... 92
Corporation Pharmaceutique Française Ltée (Hépax) ... 87
Desbergers Limitée (Hemo-Somation) ... Quatrième page de la couv.
Elliott-Marion Cie Ltée (Protensin) ... 6
Endo Drugs (Canada) Ltd. (Valpin-PB) ... 41
Flint Laboratories, division of Baxter Laboratories of Canada Ltd. (Synthroid) ... 56
Frosst, Chas. E. & Cie (Kondrémul) ... 2
Geigy Pharmaceuticals (Tandéaril) ... 7
Geigy Pharmaceuticals (Tofranil) ... 28
Geigy Pharmaceuticals (Butazolidine) ... 58
Geigy Pharmaceuticals (Butazolidine) ... 88
Geigy Pharmaceuticals (Médomine) ... 94
Heinz, H. J. (Aliments pour bébés) ... 75
Herdt & Charton Inc. (hormodausse) ... 63
Herdt & Chartran Inc. (Rynatan) ... 65
Hoechst Pharmaceuticals of Canada Limited (Orinase) ... 25-26-27
Hoechst Pharmaceuticals of Canada Limited (Segontin) 52-53-54-55
Hoffmann-La Roche Limitée (Uro Gantanol) ... 96
Hôpital St-Luc (Offre de postes) ... 96
Laboratoire U.P.S.A. (Normogastryl) ... 87
Lederle Laboratories (Declomycin) ... 79
Lilly, Eli and Company (Canada) Limited (Aventyl) ... 30-31
Lilly, Eli and Company (Canada) Limited (Drenison) ... 84-85
Linson Pharmaceutiques, division de E. R. Squibb & Sons Ltd. (Noctec-rauzide) ... 19-20
Linson Pharmaceutiques, division de E. R. Squibb & Sons Ltd. (remiderm) ... 71-72
Linson Pharmaceltiques, division E. R. Squibb & Sons Ltd. (maximycin) ... 98
Merck, Sharp & Dohme of Canada Limited (Elavil) ... 3
Merck, Sharp & Dohme of Canada Limited (Indocid) ... 15-16-17-18
Merck, Sharp & Dohme of Canada Limited (Rubéovax) ... 46
McNeil Laboratories (Canada) Limited (Butisol) ... 14
McNeil Laboratories (Canada) Limited (Clistin) ... 24
McNeil Laboratories (Canada) Limited (Tylenol) ... 38
Nadeau Laboratoire (Ovoquinol) ... 4
Octo Laboratoire Limitée (Complamin) ... 77
Parke-Davis & Company Ltd. (Chloromycetin) ... 50
Poulenc Limitée (Flagyl) ... 1
Poulenc Limitée (Phénergan) ... 5
Poulenc Limitée (Panectyl) ... Troisième page de la couv.
Pitman-Moore, division de la Dow Chemical of Canada, Limited (Novahistine) ... 37
Pitman-Moore, division de la Dow Chemical of Canada, Limited (Neo-Polycin) ... 67
Rougier Inc. (Roviodine) ... Première page de la couv.
Sandoz Pharmaceuticals (Melladril — Calcium Sandoz — Belladénal) ... 51
Schering Corporation Limited (Celestoderm-V) ... 22-23
Schering Corporation Limited (Nafrine) ... 45
Searle, G. D. & Co. of Canada Limited (Ovulen) ... 32-33
Sherman Laboratories Ltd. (Elixophyllin) ... 44
Smith Kline & French (Eskatrol) ... 49
Smith Kline & French (Dyazide) ... 68-69
Squibb E. R. & Sons Ltd. (Kenacomb) ... 9-10
Squibb, E. R. & Sons Ltd. (Moditen) ... 89-90
Strasenburgh, R. J. of Canada Ltd. (Eussionex) ... 34
Strasenburgh, R. J. Co. of Canada Ltd. (Desenex) ... 42-43
Union Médicale du Canada (Changement d'adresse) ... 93
Upjohn Company of Canada (Medrol) ... 59-60
Upjohn Company of Canada (Lincocin — Neo-Cortef) ... 61-62
Upjohn Company of Canada (tétracycline) ... 95
Welcker & Cie Limitée (Corbical — Calcium) ... 83
Winley-Morris Ltée (Portabiday) ... 40
Winthrop Laboratoires (Néo-Synéphrine) ... 29
Wyeth & Bros. (Canada) Ltd. John (Equanil — Pen-Vee) ... 35-36

THÉRIEN FRÈRES (1960) LIMITÉE

maximycin: thérapie à large spectre plus la prophylaxie contre la monilia... tétracyclinothérapie rationnelle.

Un produit qui a sa raison d'être

Maximycin assure à la fois une activité bactéricide et un effet prophylactique contre les champignons, ce qui protège contre des réactions secondaires désagréables (prurit anal, diarrhée, etc.) qu'on signale parfois dans le traitement aux antibiotiques.

Description: Chaque capsule contient 250 mg de tétracycline renforcée de phosphate et 250,000 unités de nystatine.

Chaque cuillerée à thé (5 cc) renferme 125 mg de tétracycline renforcée de phosphate et 25 mg d'amphotéricine B (Fungizone).

Indications: Toutes les infections justiciables de la tétracyclinothérapie.

Posologie: Règle générale, la posologie doit fournir de 10 à 20 mg de tétracycline par livre de poids vif par jour, en doses fractionnées, selon la gravité et la nature de l'infection. ADULTES: au moins 250 mg par jour, en quatre doses. Le traitement, dans tous les cas, doit généralement se poursuivre de 24 à 48 heures après déclin des symptômes et de la fièvre.

Présentation: Capsules: flacons de 16 et de 100.
Sirop: flacons de 60 cc.

Les produits pharmaceutiques **Linson**
division de E.R. Squibb & Sons Ltd. Montréal, Canada

panectyl

TRIMÉPRAZINE

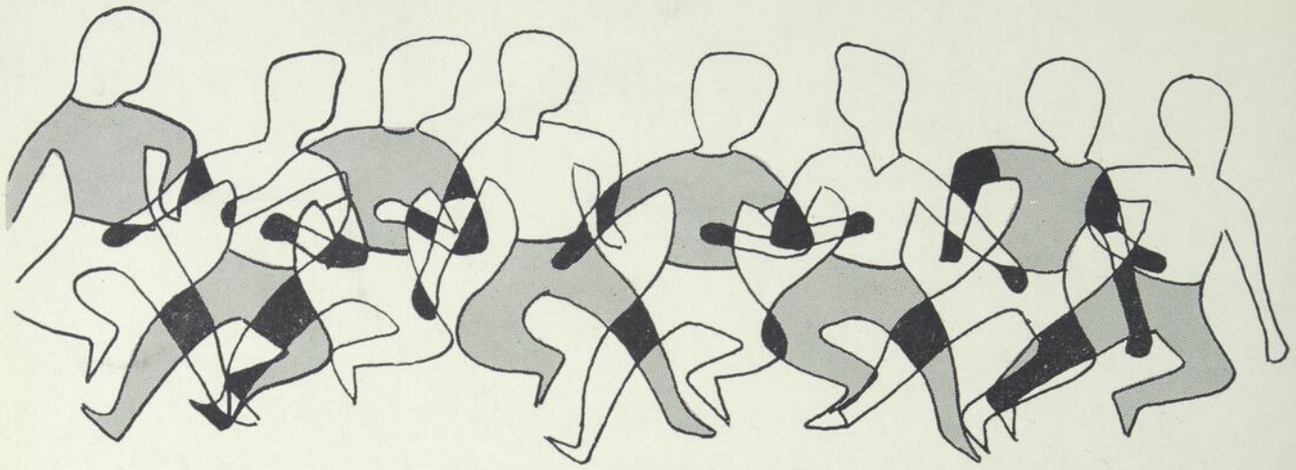
pour soulager le prurit...

quels qu'en soient le siège ou la cause

AGIT À FAIBLE DOSE

Renseignements complets sur demande

Poulenc LIMITÉE



HEMO-SOMATON

JUNIOR

TROUBLES DE CROISSANCE

ANÉMIES HYPOCHROMES

CONVALESCENCE

DÉNUTRITION

RÉSISTANCE À L'INFECTION

ASTHÉNIE

STIMULE — DÉVELOPPE — ÉPANOUIT

FORMULE

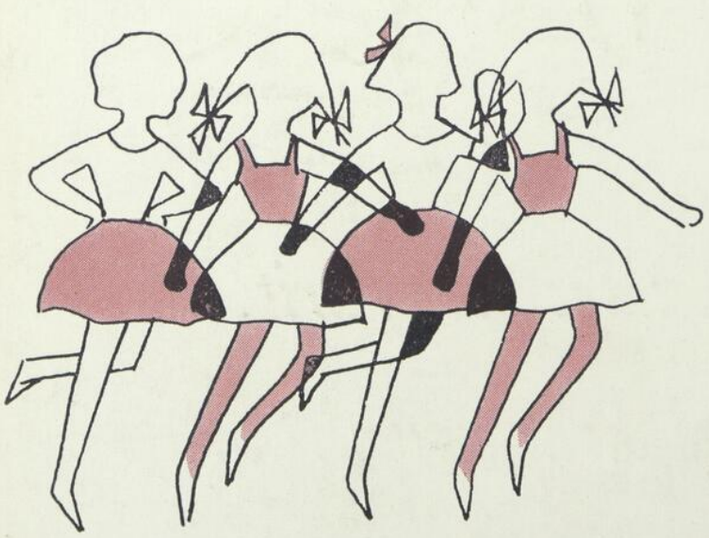
AMPOULE: CONTIENT LE PLASMA
STABILISÉ ET AROMATISÉ DE JEUNES BOVINS
ET 25 mg DE L-TRYPTOPHANE
DRAGÉE: FERTINIC 90 mg — PHOSPHATE
DICALCIQUE 100 mg — VITAMINE C 50 mg.

POSOLOGIE

UNE AMPOULE ET UNE DRAGÉE 2 FOIS PAR JOUR.

PRÉSENTATION

BOÎTE DE 20 AMPOULES ET 20 DRAGÉES.



AUSSI DISPONIBLE
HEMO-SOMATON
ET
HEMO-SOMATON
AVEC VITAMINE C

2 formules appropriées
pour adultes.

Une autre spécialité

DESBERGERS LIMITÉE