

UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1975

INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - SANTÉ

INTRODUCTION

LA RECHERCHE À L'INRS-SANTÉ 883
Léon Tétreault

PSYCHIATRIE

SCHIZOPHRÉNIE ET CATÉCHOLAMINES 885
Guy Chouinard

MILIEU FAMILIAL, HABITUDES SOCIALES ET ASPIRATIONS
D'ÉTUDIANTS USAGERS ET NON USAGERS DE DROGUES 889
*Yves Lamontagne, Johanne Vandal
et Léon Tétreault*

LE BÉGAIEMENT 897
Julio Alarcia et Gilbert Pinard

PSYCHO-NEUROPHARMACOLOGIE CLINIQUE

ÉTUDE PILOTE DU SCH-12679 CHEZ DES ARRIÉRÉS MENTAUX
PROFONDS PRÉSENTANT DES TROUBLES GRAVES DU
COMPORTEMENT 904
J.-M. Albert, Y. Langlois et L. Gravel

EFFETS D'UN SEVRAGE NEUROLEPTIQUE SUR LE SYNDROME
EXTRAPYRAMIDAL MÉDICAMENTEUX DE LA SCHIZOPHRÉ-
NIE CHRONIQUE 909
*R. Elie, M.-A. Gagnon, R. Gauthier
et J.-C. Jéquier*

LES EFFETS DE LA MARIJUANA ET DE LA D-AMPHÉTAMINE
SUR L'APPÉTIT, LA CONSOMMATION ALIMENTAIRE ET
QUELQUES VARIABLES CARDIO-RESPIRATOIRES CHEZ
L'HOMME 914
Marc-André Gagnon et Robert Elie

PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET MÉTHODIQUE

PHARMACOLOGIE HUMAINE DES ANOREXIGÈNES — VALI-
DITÉ D'UN QUESTIONNAIRE SUR L'APPÉTIT 922
M.-A. Gagnon et L. Tétreault

DÉTERMINATION DE LA COURBE DOSE-EFFET D'UNE NOU-
VELLE MOLÉCULE HYPOLIPÉMIANTE: L'ACIDE TIBRIQUE
(CP-18524) — ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES ET STATIS-
TIQUES 930
*Pierre Biemann, Lawrence Annable, Daniel Brun,
Sital Moorjani, Paul-J. Lupien
et Léon Tétreault*

ÉVALUATION PAR RÉGRESSION MULTIPLE DES CARACTÉRIS-
TIQUES CLINIQUES D'UN ÉCHANTILLON DE DIABÉTIQUES
DE L'ÂGE ADULTE 935
*Jean-Claude Jéquier, Marc-André Gagnon
et Lawrence Annable*

BIO-PHARMACEUTIQUE CLINIQUE

UNE DIMENSION PARTICULIÈRE DE L'USAGE NON MÉDICAL
DES DROGUES — I. L'EFFET DES MÉDICAMENTS SUR LA
PERFORMANCE SPORTIVE 944
*Robert Dugal, Michel Bertrand, Cambyse Vaziri,
Gabriel Sanchez et Sam F. Cooper*

UNE DIMENSION PARTICULIÈRE DE L'USAGE NON MÉDICAL
DES DROGUES — II. UNE APPROCHE SYSTÉMATISÉE AU
CONTRÔLE ANALYTIQUE DU DOPING 952
*Michel Bertrand, Robert Dugal, Cambyse Vaziri,
Gabriel Sanchez et Sam F. Cooper*

L'APPLICATION DES PRINCIPES DE LA PHARMACOCINÉTIQUE
CLINIQUE À L'AJUSTEMENT DE LA POSOLOGIE DES
MÉDICAMENTS 960
Robert Dugal et Michel Bertrand

COLLABORATION

INFLUENCE DE DIVERSES VOIES D'ADMINISTRATION SUR
L'EFFICACITÉ PHARMACOLOGIQUE DU FACTEUR INHIBI-
TEUR GASTRIQUE CHEZ LE RAT 970
*Marcel-J. Rheault, Danièle Rouse
et Léon Tétreault*

IMMUNITÉ TUBERCULINIQUE DU PERSONNEL HOSPITALIER:
INCIDENCE ET SIGNIFICATION CLINIQUE SELON LE
STATUT PROFESSIONNEL, LA VACCINATION AU BCG ET
LE CONTACT AVEC LE BACILLE DE KOCH 976
*Roland Charbonneau, Robert Elie
et Michel Morin*

SUJETS DIVERS

HISTOIRE DE LA PROFESSION MÉDICALE AU QUÉBEC: XII 981
Edouard Desjardins

NOUVELLES 849

ANTHOLOGIE 869
Gabriel Nadeau

REVUE DE LIVRES 995

NOUVELLES DE FRANCE 1022



Le diagnostic qui échappe

“L’hypokaliémie est une complication notoire d’un grand nombre d’affections médicales et chirurgicales, mais elle peut aussi évoluer insidieusement chez les malades sur pied et atteindre un sérieux degré de gravité avant de pouvoir être diagnostiquée.”¹

Dans tous les cas où il est souhaitable de donner un supplément de potassium...

Slow-K[®]

Informations et posologie à la page

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1975

INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - SANTÉ

INTRODUCTION

- SCIENTIFIC RESEARCH AT INRS-S 883
Léon Tétréault

PSYCHIATRY

- CATHECOLAMINES AND SCHIZOPHRENIA 885
Guy Chouinard
- FAMILY MILIEU, SOCIAL CHARACTERISTICS AND AMBITIONS
OF COLLEGE DRUG-USERS 889
*Yves Lamontagne, Johanne Vandal
and Léon Tétréault*
- STUTTERING 897
Julio Alarcia and Gilbert Pinard

CLINICAL PSYCHO-NEUROPHARMACOLOGY

- PILOT STUDY WITH SCH-12679 IN SEVERE BEHAVIORALLY
DISTURBED MENTAL RETARDATES 904
J.-M. Albert, Y. Langlois and L. Gravel
- EFFECTS OF NEUROLEPTIC WITHDRAWAL ON THE DRUG-
INDUCED EXTRAPYRAMIDAL SYNDROME IN CHRONIC
SCHIZOPHRENIA 909
*R. Elie, M.-A. Gagnon, R. Gauthier
and J.-C. Jéquier*
- EFFECTS OF MARIHUANA AND DEXTROAMPHETAMINE ON
APPETITE, FOOD INTAKE AND SOME CARDIO-RESPIRA-
TORY VARIABLES IN MAN 914
Marc-André Gagnon and Robert Elie

CLINICAL AND METHODOLOGICAL PHARMACOLOGY

- HUMAN PHARMACOLOGY OF ANOREXIANTS; VALIDITY OF
A QUESTIONNAIRE ON APPETITE 922
M.-A. Gagnon and L. Tétréault
- TIBRIC ACID (CP-18524): A NEW HYPOLIPIDEMIC DRUG IN
THE TREATMENT OF TYPE IV HYPERLIPOPROTEINEMIA.
METHODOLOGICAL AND STATISTICAL ASPECTS 930
*Pierre Biemann, Lawrence Annable, Daniel Brun,
Sital Moorjani, Paul-J. Lupien
and Léon Tétréault*

- MULTIPLE REGRESSION ANALYSIS IN THE EVALUATION OF
SOME CLINICAL CHARACTERISTICS OF A SAMPLE OF
ADULT-ONSET DIABETICS 935
*Jean-Claude Jéquier, Marc-André Gagnon
and Lawrence Annable*

CLINICAL BIO-PHARMACEUTIC

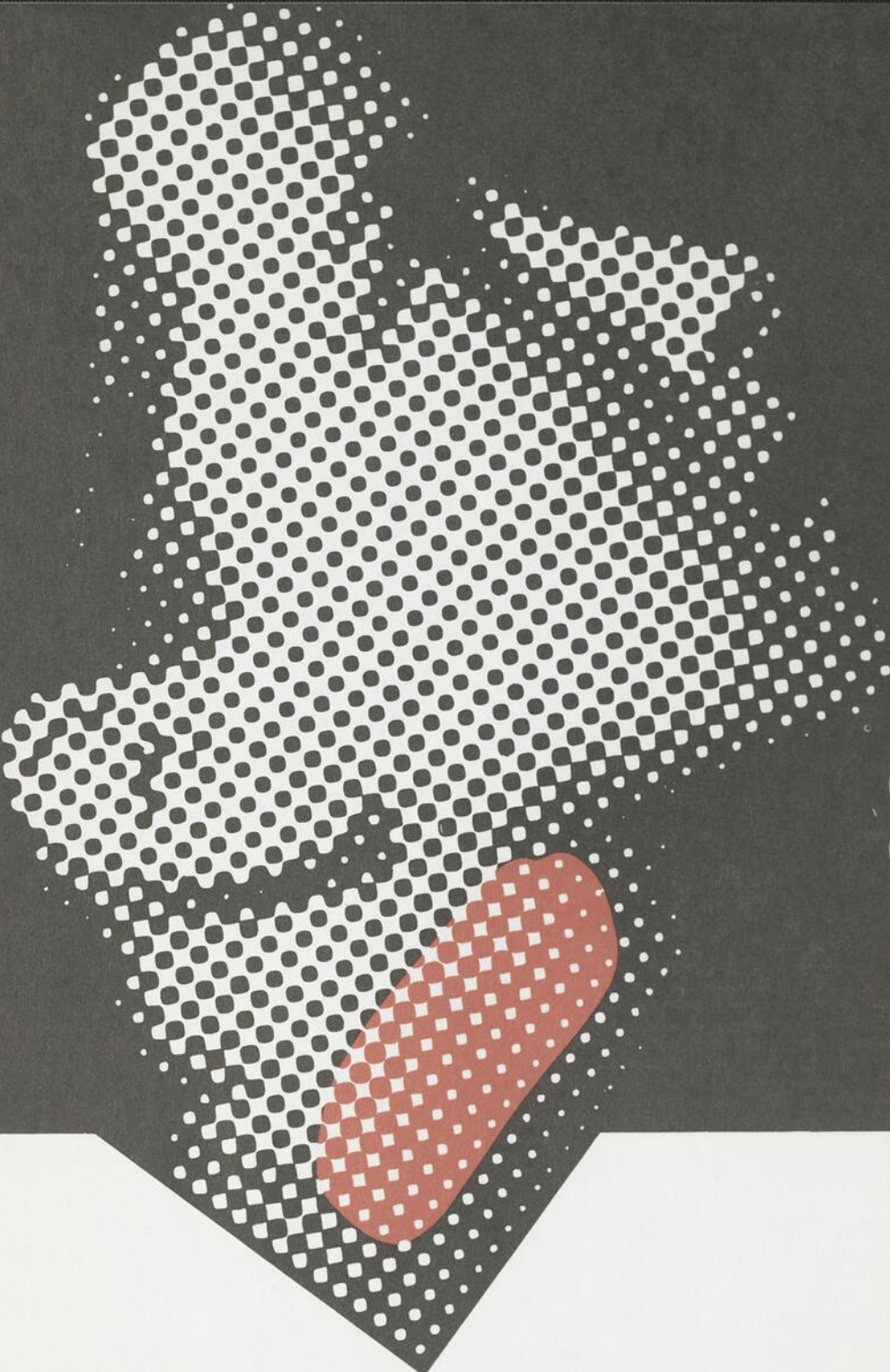
- A PARTICULAR ASPECT OF THE NON-MEDICAL USE OF
DRUGS — I. THE EFFECTS OF DRUGS ON ATHLETIC
PERFORMANCE 944
*Robert Dugal, Michel Bertrand, Cambyse Vaziri,
Gabriel Sanchez and Sam F. Cooper*
- A PARTICULAR ASPECT OF THE NON-MEDICAL USE OF
DRUGS — II. A SYSTEMATIC APPROACH TO DOPING
CONTROL 952
*Michel Bertrand, Robert Dugal, Cambyse Vaziri,
Gabriel Sanchez and Sam F. Cooper*
- USE OF PHARMACOKINETIC PRINCIPLES IN DOSAGE
REGIMEN ADJUSTMENT 960
Robert Dugal and Michel Bertrand

COLLABORATION

- INFLUENCE OF VARIOUS ROUTES OF ADMINISTRATION ON
PHARMACOLOGICAL EFFICACY OF THE RAT GASTRIC
INHIBITORY FACTOR 970
*Marcel-J. Rheault, Danièle Rouse
and Léon Tétréault*
- TUBERCULINIC IMMUNITY OF THE HOSPITAL PERSONAL:
INCIDENCE AND CLINICAL SIGNIFICANCE ON BEHALF
OF THE PROFESSIONAL STATUS, THE BCG'S VACCINATION
AND THE CONTAMINATION WITH KOCH BACILLUS 976
*Roland Charbonneau, Robert Elie
and Michel Morin*

MEDICAL HISTORY

- THE MEDICAL PROFESSION IN THE PROVINCE OF QUEBEC:
XII 981
Edouard Desjardins



Certains maux
de gorge sérieux
nécessitent

PVF*

Suspension de
pénicilline V
Frosst

(suspension de
benzathine-
phénoxy-méthyl-
pénicilline,
norme de Frosst)

*Marque déposée

De saveur agréable et faciles à prendre, les suspensions PVF* sont indiquées pour les amygdalites et pharyngites streptococciques.

- Les préparations buccales PVF* sont bien absorbées par l'organisme et permettent d'obtenir une pénicillémie maximale dans un intervalle de 40 minutes.
- PVF* permet à votre malade de se sentir vite mieux et de reprendre rapidement le chemin du travail ou de l'école.
- PVF*, suspension stable à saveur de fruits, ne nécessite pas de réfrigération.
- PVF* est offert en 2 teneurs et en comprimés PVF* K (phénoxy-méthyl-pénicilline *potassique*) afin d'adapter plus facilement la posologie aux besoins du malade.

MEMBRE
ACIM

Frosst
MAISON FONDÉE AU CANADA EN 1899
CHARLES E. FROSST ET CIE
KIRKLAND (MONTREAL) QUÉBEC

PVF* • FACILE À RETENIR • FACILE À PRESCRIRE • FACILE À PRENDRE

SUSPENSION

PVF *

(Suspension de benzathine-phénoxy-méthyl-pénicilline, norme de Frosst)

COMPRIMÉS

PVF * K

(Comprimés de phénoxy-méthyl-pénicilline potassique, U.S.P.)

INDICATIONS: Indiqué dans le traitement d'infections légères ou modérément graves provoquées par des micro-organismes sensibles à l'action de la pénicilline G y compris la pharyngite streptococcique, les staphylococcies sans bactériémie et les pneumococcies qui répondent habituellement à une thérapeutique par voie buccale. Également indiqué pour empêcher les récurrences de fièvre rhumatismale ou de chorée, ou les deux; l'endocardite bactérienne chez les malades atteints de lésions cardiaques congénitales ou rhumatismales; avant de subir une intervention dentaire, une intervention chirurgicale mineure des voies respiratoires supérieures ou un examen instrumental; pour prévenir une bactériémie consécutive à une extraction dentaire.

CONTRE-INDICATIONS: La phénoxy-méthyl-pénicilline ne doit pas être utilisée chez les sujets qui ont des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline ou à la céphalosporine. Les préparations orales de pénicilline ne sont pas recommandées pour le traitement de la syphilis, de l'endocardite infectieuse subaiguë (endocardite lente), de la diphtérie, de la gangrène gazeuse et d'autres infections graves provoquées par des organismes pénicillino-sensibles.

MISES EN GARDE: On a rapporté des réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles, plus probables chez ceux qui ont des antécédents d'hypersensibilité à de nombreux allergènes, chez des malades soumis à la pénicillinothérapie. Des sujets ayant déjà accusé des manifestations d'hypersensibilité à la pénicilline ont accusé des réactions graves à la céphalosporine. Bien que plus fréquent après un traitement par voie parentérale, le choc anaphylactique s'est produit après l'administration de pénicilline per os et doit être traité sur-le-champ en interrompant d'abord la médication puis en administrant de l'épinéphrine. Les antihistaminiques peuvent soulager les réactions allergiques plus légères.

PRÉCAUTIONS: On ne doit pas administrer ce médicament avant de s'assurer que le malade n'a jamais manifesté de réactions d'hypersensibilité à la pénicilline: user de prudence chez les sujets qui présentent des antécédents graves d'allergie ou d'asthme ou les deux. Comme avec tous les antibiotiques, une pénicillinothérapie prolongée à fortes doses peut provoquer une prolifération d'organismes non sensibles y compris les fungi. Ne pas avoir recours à la voie buccale chez les malades atteints d'affections graves ou de nausées, de vomissements, de dilatation gastrique, de cardiospasmés ou d'hyperpéristaltisme. Dans les streptococcies, un traitement de 10 jours au moins est nécessaire pour réussir à éliminer l'organisme causal; autrement, des séquelles de l'infection peuvent se présenter. Il arrive que l'absorption de doses thérapeutiques de pénicilline par voie buccale ne se fasse pas chez certains malades.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES: Bien que l'on ait relevé beaucoup moins souvent des réactions allergiques après une pénicillinothérapie par voie buccale que par voie parentérale, il faut se rappeler que des manifestations d'hypersensibilité à tous les degrés, y compris des chocs anaphylactiques mortels, se sont présentées après l'administration orale de pénicilline. Les réactions les plus usuelles à la pénicilline sont les nausées, les vomissements, l'épigastrie, la diarrhée et la glossophytie. On a aussi relevé les réactions d'hypersensibilité suivantes: éruptions cutanées (de la dermatite maculopapulaire à la dermatite exfoliative), urticaire, réactions ressemblant aux accidents sériques comprenant frissons, fièvre, œdème et enfin choc anaphylactique. Il peut arriver que la fièvre et l'éosinophilie soient les seules manifestations allergiques. L'anémie hémolytique, la leucopénie, la thrombocytopénie, la neuropathie et la néphropathie sont des réactions rares et font habituellement suite à l'administration de fortes doses de pénicilline par voie parentérale.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE: Il faut régler la posologie suivant les besoins de chaque malade et en fonction du degré de sensibilité du micro-organisme en cause, de la gravité de l'infection et enfin de la réaction du malade.

La posologie habituelle pour adultes et enfants de 12 ans et plus s'échelonne entre 250 000 et 500 000 U.I. trois à quatre fois par jour. Chez les enfants de moins de 12 ans la dose est fonction du poids. Pour les nourrissons et les jeunes enfants, la dose recommandée est de 25 000 à 90 000 U.I. (15 à 50 mg) par kg en trois à six doses fractionnées.

RENSEIGNEMENTS COMPLETS SUR DEMANDE

PRÉSENTATION:

N° 994 - PVF * 500, Suspension. Une cuillerée à thé de 5 ml de suspension à saveur fruitée, de couleur orangée, renferme 500 000 U.I. (300 mg) de phénoxy-méthyl-pénicilline sous forme de sel benzathinique. Présenté en flacons de 100 ml et de 450 ml (16 onces).

N° 993 - PVF * 250, Suspension. Une cuillerée à thé de 5 ml de suspension à saveur fruitée, de couleur jaune serin, renferme 250 000 U.I. (150 mg) de phénoxy-méthyl-pénicilline sous forme de sel benzathinique. Présenté en flacons de 100 ml et de 450 ml (16 onces).

N° 860 - PVF * K 500, Comprimé. Le comprimé renferme 500 000 U.I. (300 mg) de phénoxy-méthyl-pénicilline sous forme de sel potassique. Il est blanc, rond et mesure 7/16" de diamètre. Uni d'un côté, il porte sur l'autre une rainure et l'inscription PVF. Présenté en flacons de 20 et de 500.

500



(MC-301) *Marque déposée

Frosst
MAISON FONDÉE AU CANADA EN 1899
CHARLES E. FROST ET CIE
KIRKLAND (MONTREAL) QUEBEC

CONDITIONS DE PUBLICATION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le barème des annonces est fourni sur demande à Roger Bergeron, publicitaire, 5064, avenue du Parc. Téléphone: 322-2110.

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.

**COURRIER DE LA DEUXIÈME CLASSE —
ENREGISTREMENT No 2134.**

Port de retour garanti.

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

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

RÉDACTION : COLLABORATEURS

Jean-Marie Albert⁵
André Archambault⁷
Pierre Audet-Lapointe⁷
Raymond Barcelo⁷
Maurice Bélanger³
Jacques Bernier⁷
Martial Bourassa⁷
Jacques Cantin⁷
Jean Chagnon⁷
Claude Chartrand⁷
Luc Chicoine⁷
Gilles Dagenais⁹
Louis Dallaire⁷
Pierre Daloz⁷
André Davignon⁷
Ghislain Devroede¹¹
Charles Dumas⁷
Robert Elie⁷

Maurice Falardeau⁷
Michèle Gagnan-Brunette⁷
Jacques Gagnon⁷
Marc-André Gagnon⁷
Paul-A. Gagnon⁷
Réjean Gauthier⁷
Claude Goulet⁷
Fernand Grégoire⁷
Pierre Grondin⁷
Otto Kuchel⁷
Claude Laberge¹⁰
Lucette Lafleur⁷
Yves Lamontagne⁷
Gilles Lamoureux⁷
Pierre Lavoie⁷
René Lebeau⁷
Guy Lemieux⁷
Jacques Letarte⁷

Jacques Lorrain⁷
André Lussier¹¹
Gérard Mignault⁷
André Moisan¹⁰
Yves Morin¹⁰
Réginald Nadeau⁷
André Panneton¹²
Gilbert Pinard⁷
Harry M. Pretty⁷
Gilles Richer⁷
Paul Roy⁷
Maurice St-Martin⁷
Paul Stanley⁷
Jacques Trudel⁷
Jacques Turcot⁷
Jacques Van Campenhout⁷

RÉDACTEUR EN CHEF:
Edouard Desjardins⁷

RÉDACTEURS ADJOINTS:
Marcel Cadotte⁷
Jacques Cantin⁷
Camille Dufault⁷
Paul Dumas⁷

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION:
Marcel Cadotte⁷

RÉDACTEUR EN CHEF ÉMÉRITE:
Roma Amyot⁷

MEMBRES HONORAIRES

Guy Albot⁹
Jean-L. Beaudoin¹⁰
Albert Bertrand⁷
Pierre Bois⁷
Paul Bourgeois⁷
Georges Brouet⁹
Paul-Louis Chigot⁹

Jean-François Cier⁶
Rosario Fontaine⁷
Claude Fortier¹⁰
Gustave Gingras⁷
Adélar Groulx⁷
Albert Jutras¹
Raoul Kourilsky⁹

Richard Lessard¹⁰
Paul Letondal⁴
Jean-Jacques Lussier⁸
Gilles Pigeon¹¹
Francis Tayeau²

MEMBRES DE LA CORPORATION

Roma Amyot⁷
Paul-René Archambault⁷
André Barbeau⁷
Jean-Marc Bordeleau⁷
Jean-Réal Brunette⁷
Marcel Cadotte⁷
Serge Carrière⁷
Roland Charbonneau⁷
Michel Chrétien⁷
Paul David⁷

Edouard Desjardins⁷
Camille Dufault⁷
Origène Dufresne⁷
Roger R. Dufresne¹¹
Paul Dumas⁷
Michel Dupuis⁷
Jacques Genest⁷
Ghislaine Gilbert⁷
Jules Hardy⁷
Murat Kaludi⁷

Simon Lauzé⁷
Jean-Louis Léger⁷
Charles Lépine⁷
Marcel Rheault⁷
Rosario Robillard⁷
Claude C. Roy⁷
Pierre Smith⁷
Léon Tétreault⁷
Florent Thibert⁷
André Viallet⁷

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

PRÉSIDENT :
Jean-Réal Brunette

VICE-PRÉSIDENT :
Simon Lauzé

TRÉSORIER :
Serge Carrière


SECRÉTAIRE :
Marcel Cadotte

CONSEILLERS :
Edouard Desjardins
Jules Hardy
Murat Kaludi

SECRÉTAIRE ADMINISTRATIVE :
Gabrielle Faucher

PUBLICITÉ

Roger Bergeron, Enr.
5915, rue Arthur-Chevrier
Montréal, Qué. H1G 1R4
Tél.: 322-2110

membre du 

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec — RADAR

ISSN 0041-6959

nouvelles

L'INSTITUT ARMAND FRAPPIER

Le vendredi 9 mai 1975, un témoignage de reconnaissance a été rendu au docteur Armand Frappier, professeur émérite de bactériologie à l'Université de Montréal et directeur-fondateur de l'Institut de Microbiologie et d'Hygiène de Montréal créé en 1938.

La cérémonie s'est déroulée au Salon Versailles de l'Hôtel Windsor de Montréal où s'étaient réunies plusieurs centaines de collègues de travail, de confrères universitaires, d'élèves et d'amis du docteur Armand Frappier. Elle était présidée par le docteur Aurèle Beaulnes, successeur du docteur Armand Frappier à la direction de l'Institut de Microbiologie et d'Hygiène de Montréal, récemment affilié à l'Université du Québec à Montréal.

Le docteur Aurèle Beaulnes a profité de l'occasion pour annoncer publiquement qu'à partir du premier juin 1975 l'organisme qu'il préside changerait son nom en celui d'Institut Armand Frappier.

La médaille de l'Institut a été ensuite présentée au docteur Frappier par le docteur Georges Préfontaine et un tableau de Lorne Bouchard représentant le héros du jour a été dévoilé; une place d'honneur lui a été désignée à l'Institut.

Des allocutions ont été ensuite prononcées par les professeurs Victorien Fredette, Sorin Sonea, Jean Bretey de Paris, par le président de l'Université du Québec, M. Robert Després, et par le professeur Armand Frappier.

LE PROFESSEUR ALBERT JUTRAS DONNERA LA CONFÉRENCE DELPHIS BROCHU

Le professeur émérite de radiologie de l'Université de Montréal, le docteur Albert Jutras, chef du département de radiologie au Centre Hospitalier d'Amos, Abitibi, donnera la *Conférence Delphis Brochu* lors du 48^e congrès de l'A.M.L.F.C. qui aura lieu à Sherbrooke du 15 au 18 octobre 1975.

LES PROMOTIONS À L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Le Conseil de l'Université, statuant sur les promotions, a désigné 38 nouveaux professeurs titulaires, 111 agrégés et 5 professeurs émérites.

Les décisions ont été fondées sur les recommandations du Comité des promotions formé du juge Guy Guérin, du vice-recteur aux affaires académiques André Archambault, du doyen de la FES Henri Favre et des professeurs David Bélanger (FAS), Gabriel Plaa (médecine), Jean-Louis Beau-doin (droit) et Alfredo Hermenegildo (FAS). Ce comité a étudié 230 dossiers dont 63 au titulariat, 161 à l'agrégation et 6 à l'éméritat.

Voici donc la liste des nouveaux promus :

Faculté de médecine

Professeurs émérites

Docteur Cartier, Georges-Étienne, docteur Robillard, Eugène.

Au rang de professeur titulaire : Docteur Messier, Bernard (anatomie), docteur Veilleux, René (anatomie), docteur Joncas, Jean (microbiologie et immunologie), docteur Biron, Pierre (pharmacologie), docteur Brodeur, Jules (pharmacologie), docteur Bergeron, Michel (physiologie), docteur Lamarre, Yves (physiologie).

Au rang de professeur titulaire plein temps géographique : Docteur Fauteux, Jean-Panet (chirurgie), docteur Lavoie, Pierre (chirurgie), docteur Nadeau, Pierre (médecine), docteur Chapdelaine, Alcide (médecine), docteur Radio, Eugenio (médecine), docteur Charbonneau, Roland (médecine), docteur Julien, Pierre-Paul (médecine).

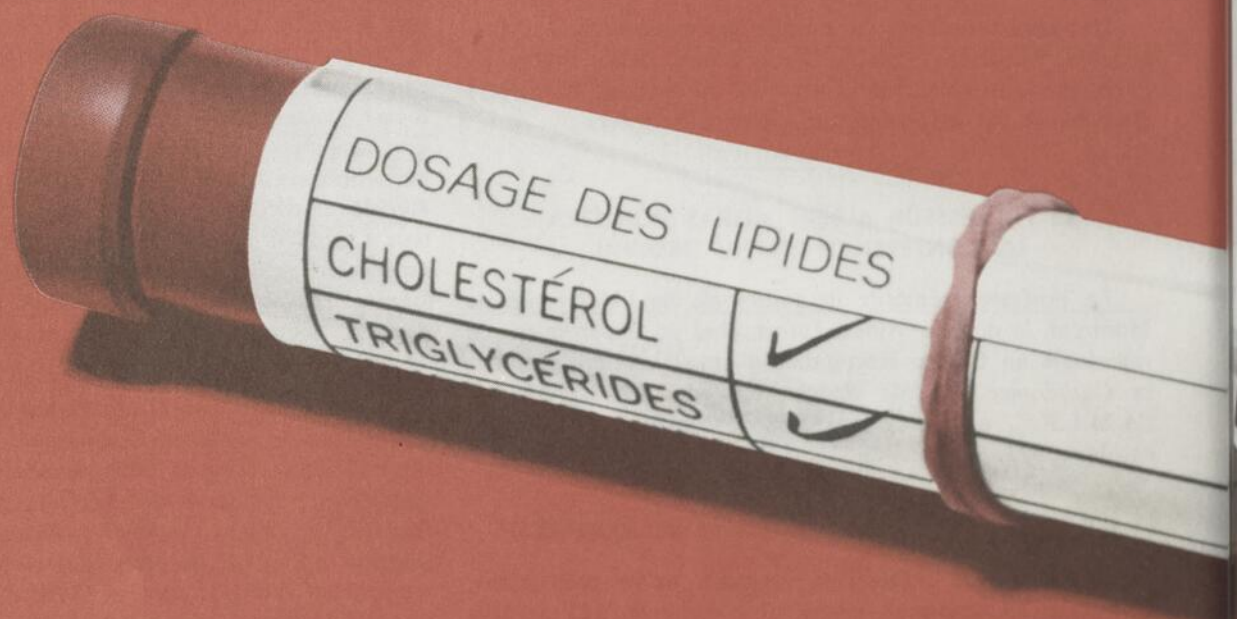
Au rang de professeur titulaire de clinique : Docteur Laurin, Carroll-A. (chirurgie), docteur Campeau, Lucien (médecine), docteur Long, Léopold (médecine), docteur Chrétien, Michel (médecine), docteur Lespérance, Jacques (radiologie).

Au rang de professeur agrégé : Docteur Liskova, Marie (anatomie), docteur Morisset, Richard (microbiologie et immunologie), docteur Viens, Pierre (microbiologie et immunologie), docteur Babai, Feridoun (pathologie).

Au rang de professeur agrégé plein temps géographique : Docteur Boulanger, Marcel (anesthésie-réanimation), docteur Meloche, Roger (anesthésie-réanimation), docteur Collu, Robert (pédiatrie), docteur Bernier, Gilles (obstétrique-gynécologie), docteur Fugère, Pierre (obstétrique-gynécologie), docteur Bourbeau, Denis (chirurgie), docteur Cantin, Jacques (chirurgie), docteur Rheault, Marcel (chirurgie), docteur Legros, Guy (chirurgie), docteur Blanchard, Hervé (chirurgie), docteur Trudel, Jules (chirurgie), docteur Lacombe, Michel (médecine), docteur Lavallée, René (médecine), docteur Lemieux, Lionel (médecine), docteur Léger, François (médecine), docteur Somma, Maurice (médecine), docteur Roberge, Guy (médecine).

Au rang de professeur agrégé de clinique : Docteur Brunelle, Jean-Paul (anesthésie-réanimation), docteur Barry, Pierre-Paul (anesthésie-réanimation), docteur Lafleur, Lucette (microbiologie et immunologie), docteur Benoit, Paul (pédiatrie), docteur Kratz, Christa (pédiatrie), docteur Lafontaine, Raymond (pédiatrie), docteur Geoffroy, Guy (pédiatrie), docteur Côté, Jean (pathologie), docteur Dufresne, Roger (psychiatrie), docteur Ménard, Bernard (psychiatrie), docteur Plante, Gilles (psychiatrie), docteur Kekhwa, Georges (psychiatrie), docteur Drapeau, Pierre (psychiatrie), docteur Solomon, Martin (psychiatrie), docteur Morin, Lorenzo (psychiatrie), docteur Fontaine, André (radiologie), docteur Grégoire, André (radiologie), docteur Perras, Pierre (radiologie), docteur Lamoureux, Jacques (radiologie), docteur Lemire, Paul (radiologie), docteur Ouimet-Oliva, Denise (radiologie), docteur Raymond, Gérard (radiologie), docteur Charest, Champlain (radiologie), docteur Mheir, Halim (radiologie), docteur Bossé, Jean-Paul (chirurgie), docteur Cartier, Paul (chirurgie), docteur Perras, Colette (chirurgie), docteur Gagnon, Roch (chirurgie), docteur Lamer, Laurent (chirurgie), docteur Lemire, Jacques (chirurgie), docteur Plante, Roger (chirurgie), docteur Gagnon, Paul (chirurgie), docteur Regnault, Paule (chirurgie), docteur Charron, Jules (chirurgie), docteur Mercier, Claude (chirurgie), docteur Chabot, Michel (médecine), docteur

**LES NIVEAUX DE TRIGLYCÉRIDES
SONT AUSSI IMPORTANTS
QUE LES NIVEAUX DE CHOLESTÉROL
DANS LE DIAGNOSTIC
DE L'HYPÉRLIPIDÉMIE PRIMAIRE...**



**OR LE SEUL MÉDICAMENT
QUI ABAISSE LES TAUX
DE TRIGLYCÉRIDÉMIE
ET DE CHOLESTÉROLÉMIE
EST ATROMIDE-S.**

ATROMIDE-S* (clofibrate) a récemment mérité le prix Galien, la plus haute distinction accordée à l'industrie pharmaceutique en France. Ce prix est accordé tous les dix ans pour la découverte la plus marquante.

L'attribution de cette haute distinction n'a rien de surprenant. La relation entre l'hyperlipidémie et le risque d'athérosclérose et d'affection coronarienne ne faisant plus de doute, la mise au point d'ATROMIDE-S est un événement important.

ATROMIDE-S abaisse les taux de lipides de façon constante et soutenue. Les malades acceptent volontiers le traitement prolongé et les réactions inattendues sont minimales et peu fréquentes. L'effet secondaire le plus fréquent est la nausée et elle ne survient que dans 5 p. 100 des cas.

Les essais biochimiques et cliniques ont confirmé qu'ATROMIDE-S abaisse les taux des lipides sériques par la modification des processus physiologiques normaux. ATROMIDE-S inhibe la biosynthèse du cholestérol à une étape précoce et sans accumulation d'intermédiaires toxiques. ATROMIDE-S est l'agent hypolipidémiant le plus fréquemment prescrit au Canada.

Indications ATROMIDE-S est indiqué dans les cas où la diminution de la lipidémie est souhaitable, par exemple, en présence d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie. **Contre-indications** La sécurité du clofibrate chez les femmes enceintes n'a pas été établie. On peut administrer le médicament aux femmes fécondes non enceintes à condition qu'elles observent très strictement les mesures anticonceptionnelles. Lorsqu'elles désirent une grossesse, elles doivent abandonner le traitement au clofibrate plusieurs mois avant la conception. On ne doit pas administrer ce médicament aux femmes allaitantes. On ne peut en indiquer l'usage chez les enfants, les essais pertinents n'ayant pas été pratiqués. ATROMIDE-S ne doit pas être employé en présence d'insuffisance hépatique ou rénale. **Mesures de prévoyance** L'ATROMIDE-S doit être administré avec prudence lorsque ce traitement s'ajoute à une thérapeutique anticoagulante. On réduira celle-ci du tiers et même de la moitié (selon le cas individuel) afin de maintenir le temps prothrombinique au taux souhaitable pour prévenir toute complication hémorragique. On doit procéder à de fréquentes déterminations prothrombiniques jusqu'à ce qu'il ait été établi avec certitude que les niveaux en sont stabilisés. Les mesures de prévoyance et les réactions anormales sont consignées dans la brochure scientifique sur le produit. **Posologie et mode d'emploi** Pour usage chez les adultes seulement—La dose est d'une capsule (500 mg) quatre fois par jour. **Présentation** No 3243—La capsule renferme 500 mg de clofibrate et le conditionnement est en flacons de 100 et de 360. Bibliographie et renseignements supplémentaires sur demande.



ATROMIDE-S*

L'HYPOLIPIDÉMIANT
SÛR ET EFFICACE

LABORATOIRES AYERST, division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst



MEMBRE

ACIM

* déposée

Renzi, Gildo (médecine), docteur Primeau, Robert (médecine), docteur Proulx, Jacques (médecine), docteur Tremblay, Gérard (médecine), docteur Blondin, Claude (médecine).

Au rang d'agrégé de recherche: Docteur Guttman, Frank (chirurgie).

(Forum, 11 avril 1975)

LE DOCTEUR SERGE CARRIÈRE, CONFÉRENCIER JACQUES LÉGER À BEYROUTH

Le comité de la recherche de l'A.M.L.F.C. a désigné, cette année, le docteur Serge Carrière pour la tournée de Conférences Jacques Léger au Proche-Orient.

Néphrologue de réputation mondiale, le docteur Carrière a donné dix cours et conférences aux médecins et aux étudiants à la faculté française de médecine et à l'Université américaine de Beyrouth.

Ses études médicales à l'Université de Montréal se sont terminées en 1959 avec la mention "magna cum laude". Il fit ensuite un stage de trois ans comme résident en médecine interne à l'hôpital Notre-Dame et passa deux ans au département de physiologie à l'école de médecine de Harvard où il fit de la recherche.

Fellow du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada en médecine interne depuis 1964, le docteur Serge Carrière est, depuis 1974, professeur de médecine à l'Université de Montréal.

Les sujets de cours et conférences à Beyrouth ont été les suivants:

Cours aux étudiants:

1. Méthodes d'investigation de l'hypertension artérielle.
2. Insuffisance rénale aiguë.
3. Insuffisance rénale chronique — physiopathologie.
4. Insuffisance rénale chronique — symptomatologie et traitement.
5. Syndrome néphrotique.

Conférences:

Thème principal: la circulation rénale et la filtration glomérulaire.

1. Le choc hémorragique: modifications circulatoires rénales. Implications cliniques et applications pratiques en chirurgie courante.
2. Factors responsible for renal cortical ischemia during hemorrhagic hypotension (conférence à l'Université américaine de Beyrouth).
3. La greffe rénale démythifiée.
4. Hypertension artérielle — Modes d'investigation et diagnostic différentiel.
5. Hypertension artérielle — Quand traiter et comment?

LISTE DES CANDIDATS QUI ONT RÉUSSI LES EXAMENS DE 1974

1. — Anesthésie

Ansara, Samir Spiro, Cairo '66; Bilodeau, Giller R., Laval '66; Boctor, Saba Sadek, Cairo '67; Bourke, Imelda Geraldine, Queensland '66; Bradwell, Peter John, Burming-

ham '67; Brousseau, Claude, Laval '70; Cardinal, André, Montréal '69; Charest, Jean, Montréal '69; Chow, Fong-Mei, Taiwan '69; Chung, David Chi Wai, British Columbia '66; Claprod, Yves Alain, Sherbrooke '71; Crago, Ronald Ross, Toronto '69; Craigie, Elizabeth, Edinburg '66; Dueck, Ronald, Manitoba '69; Dymond, Richard Francis, Queen's '60; Fear, David Wallace, Toronto '66; Finucane, Brendan Thomas, Dublin '67; Gariépy, Jean-Marie, Laval '69; Gil-mour, Ian James, Manitoba '69; Graham, Douglas Harold, McGill '69; Hamawy, Nabil Nadim, Alexandria '63; Hilton, Donald Richard, Queen's '65; Hugues, Vincent James, Toronto '68; Iqbal, Mohammad Salman, Panjab '60; Kalin, Eugene Michael, Saskatchewan '70; Kalkman, Johannes Wilhelmus, Toronto '59; Knill, Richard Lyall, Western Ontario '67; Laberge, Réjean, Montréal '69; Leavitt, Preston Myron, Dalhousie '66; Lobb, Trevor Rodmond, Western Ontario '69; Lok, Henry Tak Chee, Taiwan '68; Lyall, Robert Neil, Toronto '68; Maggs, Thomas Leland, Saskatchewan '69; McIver, William Blair, Alberta '68; Michalska, Irena Krystyna, Warsaw '63; Nixon, Brian Alexander, Queen's '55; Ouellette, Michelle, Montréal '69; Patel, Leena, Bombay '66; Patel, Vinubhai Khushalbai, Baroda '67; Pelletier, Jean-Guy, Laval '67; Pelletier, Michel, Laval '67; Persaud, Baneshwar, Glasgow '67; Pethick, Simon Lawrence, England '67; Rebello, Denise Marie, Delhi '57; Rideout, David Arthur, Dalhousie '63; Ruiz, David Gamez, Spain '61; Samson, Jacques Pierre, Laval '69; Smith, James Bruce, McGill '69; Soliman, Magdi George, Cairo '66; Tse, Kenneth Kwong Yiu, Monash '67; Vacharaksa, Ophas, Thailand '62; Wells, Kenneth Francis, Cape Town '66; Wickett, Richard Earl, British Columbia '68; Wilson, John Roger, London '54; Writer, William Desmond R., Liverpool '58; Wynd, Peter Brian, Queen's '65, et Zaki, Abdallah Youssef, Cairo '66.

2. — Cardiologie

Alipour, Massoud Shahsavari, Tehran '66; Belenkie, Israel, McGill '67; Berman, Neil David, Toronto '69; Blitte, André, France '59; Brennan, Frederick James, Queen's '67; Burton, Jeffrey Raymond, Toronto '66; Corbett, Brian Norman, Manitoba '65; Corrigan, Denton Michael, Saskatchewan '69; Godin, Maurice, Laval '69; Holder, Douglas Allan, Western Ontario '69; Levine, Philip, Manitoba '69; Mélen-dez, Libardo José, National '61; Picard, Jean-Pierre, Montréal '67; Pottanat, Joseph Varghese, Kerala '64; Pourat, Bijan, England '70; Roy, Pierre, Laval '70; Sole, Michael Joseph, Toronto '66, et Waters, David Douglas, Western Ontario '70.

3. — Cardiologie pédiatrique

Shams-Molkara, Soltan Ali, Tehran '61, et Teixeira, Otto Hugo Prisco, Bahia '64.

4. — Chirurgie cardiovasculaire et thoracique

Bhattacharya, Samir Kumar, Calcutta '61; Burr, Lawrence Herbert, British Columbia '64; Cornel, Garry, London '63; Deslauriers, Jean, Laval '68; Gunstensen, John, Edin-burgh '61; Lemire, Guy Gérard, Laval '66; Metni, Fouad, Beirut '64; Parrott, James Charles W., Manitoba '68; Sama-an, Hakim Abdel Malak, London '58; Scully, Hugh Edwards, Queen's '65; Singh, Harjeet Mangat, Bombay '63; Tutassaura, Hernando, South America '59, et Verdant, Alain G., Montréal '67.

al, André,
ow, Fong-
Columbia
o, Ronald
6: Duesch,
s, Queen's
Brendan
'69; Gil-
s Harold,
'63; Hilton,
ames, To-
'60; Kalin,
Johannes
estern On-
Preston
Western
Lyll, Ro-
Saskat-
Michalska,
Alexander,
el, Leena,
'67; Pel-
aval '67;
Lawrence,
Rideout,
ez, Spain
es Bruce,
Tse, Ken-
Thailand
ckett, Ri-
n Roger,
pool '58;
Youssef,

Belenkie,
'69; Blitte,
een's '67;
ian Nor-
Saskat-
Douglas
oba '69;
in-Pierre,
'64; Pou-
'0; Sole,
Douglas,

ira, Otto

ae
Lawren-
London
n, Edin-
Fouad,
'68; Se-
High
ay '63;
u, Alain



“Les belles
nuits font
les beaux jours”

Eugène Scribe

Noludar* 300
la réponse
à l'insomnie

* Marque déposée du méthylprylone Roche
® Marque déposée
Renseignements sur demande
Hoffman-La Roche Limitée, Vaudreuil, Quebec

NADA

5. — *Immunologie clinique*

Copeland, David Fraser, McGill '70; Fuks, Abraham, McGill '70, et Sharp, Alan Haskill, Australia '67.

6. — *Dermatologie*

Benohanian, Antranik N., Alexandria '68; Buxton, Paul Kenneth, Cambridge '62; Conklin, Robert John, Montréal '69; Dantow, James Edward D., Saskatchewan '65; Decroix, Gérard J. L., Laval '69; Dubuc, Richard, Montréal '69; Grainge, John Michael, Alberta '67; Kamath, Mohan Hundi, Karanatak '63; Kirkpatrick, William Brock, Queen's '69; Kumar, Adarsh, India '65; Lynne-Davies, Gerald David Hilary, Oxford '55; Ménard, André, Montréal '68; Nethercott, James Ronson, Queen's '69; Panaccio, François, Montréal '68; Shore, Ronald Nevin, Saskatchewan '70; Trudeau-Martel, Adèle, Montréal '66; Walls, Patrick Joseph, Ireland '68; Wexler, Denise Myrta Margaret, Western Ontario '69, et Williams, Anna Jean, Alberta '69.

7. — *Gastroentérologie*

Culnan, James George Joseph, Toronto '69; Giroux, Yvon, Montréal '68; Goldberg, Norman Joel, McGill '59; Lewis, Terence David, Sydney '67; Lichter, Michael, McGill '68; Robillard, Jean, Montréal '69; Stafford, Susan Elizabeth, Toronto '69; Thomson, Alan Bryan Robert, Queen's '67, et Turnbull, James Sutherland M., McGill '69.

8. — *Chirurgie générale*

Abou-Jawde, André, Lebanon '67; Adams, David Owen, Western Ontario '69; Allard, Jean-Robert, Ottawa '69; Anand, Parvash Kumar, Lucknow '64; Balasubramanian, Subramaniam, Madras '63; Barnes, Patrick Theophilus, Ottawa '68; Belen, Jaime Ocampo, Manila '62; Bose, Bireswar, Calcutta '56; Bottomley, Michael George, Liverpool '62; Branson, James William, Toronto '67; Cameron, Robert Douglas A., Saskatchewan '70; Castonguay, Jeannot Roger, Laval '69; Chamberland, Pierre, Montréal, 69; Chong, Guan Chock, Australia '67; Chowdhry, Rajendra Kumar, Rajasthan '67; Cohen, Zane, Toronto '69; Cooke, Donald Albert, West Indies '68; Davloor, Ramakrishna, Madras '59; Denton, Douglas Wayne, Western Ontario '69; Deshmukh, Narayan, Hyderabad '61; Duguay, Robert Lester, Laval '69; Divedi, Nageshar Prasad, Ujjain '63; Engelbrecht, William John, Holland '64; Facal, José, Uruguay '64; Frost, Peter Graham, Birmingham '68; Fry, Peter Douglas, Ireland '69; Gandhi, Shantikumar Kantilal, Bombay '67; Goh, Keng-Eok, Alberta '69; Goldstein, Stephen Myron, McGill '68; Gomuwka, Patricia Katherine, Alberta '68; Gonzales-Amaya, Gonzalo Luis, Mexico '70; Hayden, Robert Ivan, McGill '70; Heughan, Christopher, Cambridge '60; Hodson-Walker, Neville James, Birmingham '66; Holland, Henry Lyle, Florida '68; Jype, Mohan Oommen, Bangalore '67; Jamieson, William Robert E., Dalhousie '66; Jindal, Pawan K., India '66; Kaiser, Charles William, Boston '65; Kamitakahara, Alan Takashi, Toronto '68; Kilam, Surendra Kumar, Kashmir '65; Kisrite, Antoine, Liban '69; Lamoureux, Gilles G., Montréal '69; Larouche, Alain, Montréal '69; Lawlor, Bernard Joseph, Belfast '68; Lemos, Pedro Manuel, Lisbon '67; Mackenzie, Robert Lee, Toronto '69; Mahour, Gholan Hossein, Iran '60; Maker, Vijay Kumar, Delhi '67; Martin, Michel, Montréal '69; Master, Surya Kumar P., Bombay '54; Miller, George Edward, Toronto '65; Minor, Adrian Austin, Toronto '69; Morgan, Stephen Ronald, Montréal '69; Musa,

Mohammad Bakri Bin, Alberta '69; Owen, David Ross, McGill '68; Paquet, Lise, Montréal '69; Paradis, Paul-Emilien, Montréal '69; Paré, Rodolphe Albert, Laval '67; Pietretti, Rafael Vicente, Caracas '65; Poisson, Jacques, Laval '67; Ponnampalam, Mark Saundarasingham, London '60; Postuma, Reinder, Manitoba '68; Preshaw, Roy McFarlane, Aberdeen '59; Rajpal, Swarn Gopal, New Delhi '69; Richard, Philippe Fernand Antoine, Brussels '64; Ring, Roger Denis, Alberta '69; Rivard, Yean-Yves, Laval '68; Robson, Alexander Joseph, London '63; Ross, James Farrell, Manitoba '69; Rusnov, Mladen V., Yugoslavia '65; Saab, Michel, Liban '64; Sahasrabudde, Madhav K., India '60; Saw, Eng Chuan, Loma Linda, 69; Sawhney, Krishna Kumar, Ranchi '65; Sharp, Fraser Rosslyn, Edinburg '67; Singh, Shivdev, Punjab '58; Soroka, Morrell Metro, Manitoba '56; Soucy, Pierre, Ottawa '69; Stevenson, Charles Summers, Columbia '69; Stoik, Gary Lentis, Saskatchewan '69; Swenson-Rosenquist, Gerrard, Alberta '59; Talbot, Michel Nelson, Montréal '69; Todd, Thomas Richard James, Queen's '69; Toppin, Dennis Ivan, West Indies '67; Turner, Laurence John, London '69; Verma, Balak Ram, Delhi '64; Voik, Andrus Juhana, Toronto '65; Vrabec, George, Prague '63; Wall, William John, Western Ontario '70; Wong, Hin-Nang, Hong Kong, 68, et Young, James Edward Massey, Toronto '69.

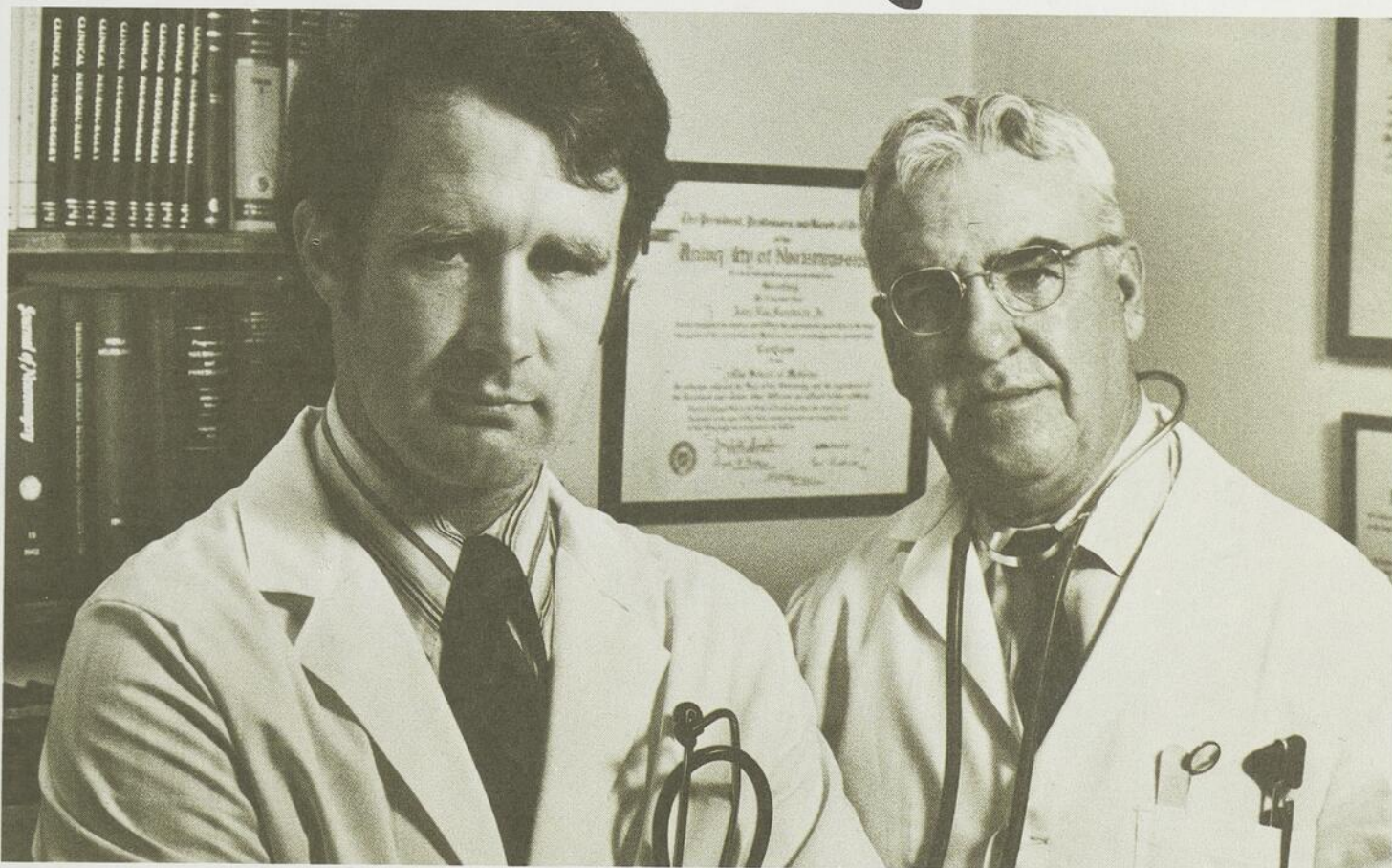
9. — *Hématologie*

Bormanis, Janis, Ottawa '69; Desjardins, Louis, Laval '70; Drouin, Jeanne, Ottawa '70; Fernandez, Louis Agnelo V., Karachi '66; Freedman, John Judah Lionel, Ottawa '68; Geggie, Peter Harold Stuart, McGill '66; Inwood, Martin John Henry, Western Ontario '69; Kadri, Adel, Lebanon '70; Kaegi, Andrew, Ottago '66; Krieger, Henry, Toronto '70; Mant, Michael John, Ottago '64; Poon, Man-Chiu, British Columbia '68; Quirt, Ian Chesney, Toronto '69; Rubin, Sheldon Hershl, Dalhousie '69; Tsai, Ching-Hui, France '68, et Zidulka, Joan Rebecca, Albert Einstein '70.

10. — *Médecine interne*

Abraham, Kothoor, Madras '60; Abu-Bakare, Asiru, Toronto '70; Amer, Emad El-Deen, Egypt '63; Anderson, Elizabeth Janet, London '65; Andrews, John Ernest, England '69; Apps, Robert Charles, Toronto '66; Atkins, Christopher J., England '62; Azan, Kenneth Najeeb, Jamaica '69; Bailey, Robert James, Ottawa '68; Baillie, Robert Percival, Dalhousie '70; Baker, Michael Allan, Toronto '66; Bal, Tejinder Singh, Punjab '66; Barre, Paul-Eugène, British Columbia '66; Bayne, Leslie Hamilton, West Indies '68; Bear, Robert, Toronto '68; Belch, Andrew Robert, Toronto '70; Berger, Sam, Toronto '67; Bhalariao, Jayant, Indore '66; Blitte, André, France '59; Bombardier, Claire, Montréal '69; Booser, Daniel James, Yale; Bourdages, Raymond, Laval '69; Bridgen, Malcolm Leslie, McGill '71; Brown, Robert, McGill '69; Cairns, John Allan, British Columbia '68; Cameron, Howard Joseph, Dalhousie '68; Castelli, Mario Francesco, Western Ontario '68; Chan Yan, Clifford, Cape Town '67; Chetty, Kota Gunnayya, Andhra '60; Churchill, David Nelson, McGill '69; Clark, David Alexander, Western Ontario '43; Conly, David Bryan, Manitoba '63; Copeland, David Fraser, McGill '70; Cotton, David John, Manitoba '68; Crilinsten, Gordon Leonard, McGill '70; Crofts, Peter Albert, Oxford '63; Crossland, Robert William, Ottawa '68; Culnan, James George Joseph, Toronto '69; Dancey, John Travis, McGill '65; Davidman, Michael, Alberta '66; De Bosset, Philippe, Lausanne '68;

◇ DONNATAL® EST PRESCRIT PAR PLUS DE MÉDECINS QUE TOUT AUTRE ANTISPASMODIQUE.



DEPUIS PRÈS DE DEUX GÉNÉRATIONS.

La Compagnie A. H. Robins du Canada, Ltée
Montréal, Québec

Chaque comprimé, capsule, ou cuillerée à thé
(5 c. c.) d'élixir contient:

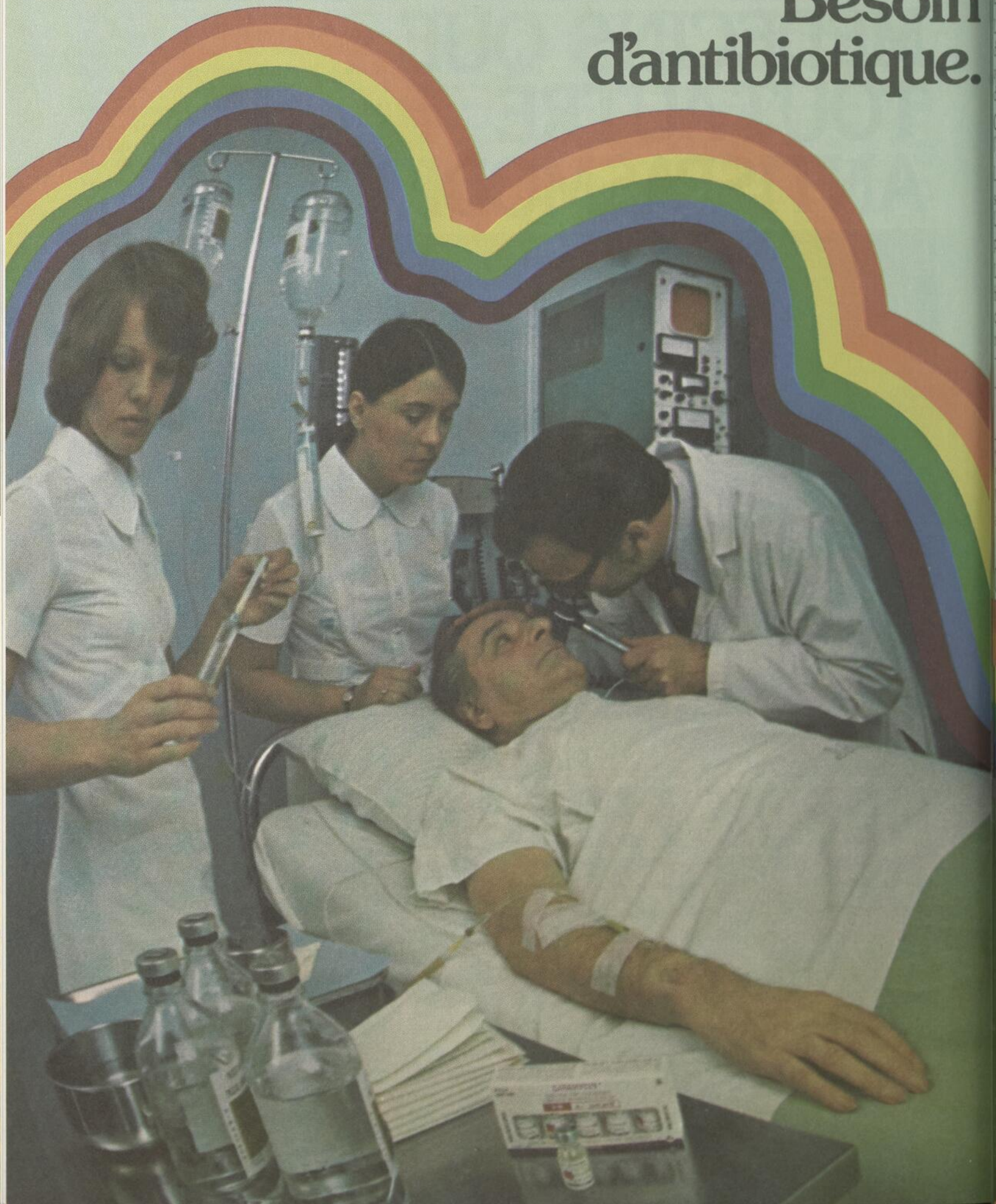
sulfate d'hyoscyamine.	0.1037 mg	0.3111 mg
sulfate d'atropine.	0.0194 mg	0.0582 mg
bromhydrate d'hyoscine.	0.0065 mg	0.0195 mg
phénobarbital (1/4 gr).	16.2 mg	(3/4 gr) 48.6 mg

Chaque
Extentab®

Pour informations complètes quant à la prescription, consulter la
documentation sur ce produit ou le Compendium.

A·H·ROBINS

Septicémie à gram-négatif? Défenses du malade affaiblies. Besoin d'antibiotique.



Comm
de votre
septicém
d'attenc
La Gara
probabi
 bacté
seu
Enten
La Gara
les sep
résultat
de brûl
Continu
antibio
La Gara
sensibil
La résis
problèm
La Gara
tréquen
quand
recomm

é
Indicatio
malié rom
Veuillez
amples

ACIM

Commencez avec la Garamycin – Quand l'état de votre malade chez qui vous soupçonnez une septicémie à Gram-négatif ne permet pas d'attendre un antibiogramme.

La Garamycin injectable offre une grande probabilité d'efficacité contre les espèces bactériennes suivantes: *Pseudomonas aeruginosa* · *E. coli* · *Proteus* · *Klebsiella* – *Enterobacteriaceae* · *Serratia*.¹⁻³

La Garamycin injectable peut sauver la vie des septicémiques . . . elle peut apporter un résultat extraordinaire en présence de plaies et de brûlures compliquées de septicémie.^{1,4-13}

Continuez avec la Garamycin – Quand l'antibiogramme l'indique.

La Garamycin injectable a fait preuve d'une sensibilité maintenue à un degré élevé.¹⁴⁻¹⁶

La résistance bactérienne n'a pas posé de problème jusqu'à ce jour.

La Garamycin injectable présente une fréquence relativement faible d'effets secondaires quand elle est employée comme il est recommandé.^{13,14,17.}

Posologie simplifiée I.M./I.V.†

Plus de 60 kg (132 lb): 80 mg t.i.d.
60 kg (132 lb) ou moins: 60 mg t.i.d.

†Indications posologiques recommandées pour les malades avec fonction rénale normale.

Veillez consulter la page suivante pour de plus amples renseignements thérapeutiques.

MEMBRE

ACIM

*Marque déposée

Commencez avec la Garamycin.*

Continuez avec la Garamycin.

(sulfate de gentamicine)

Garamycin* Injectable IM/IV

(sulfate de gentamicine)

SCHERING

GARAMYCIN injectable (40 mg (base)/ml)
GARAMYCIN injectable pour usage pédiatrique (10 mg (base)/ml)

INDICATIONS:

La GARAMYCIN injectable est indiquée dans le traitement d'infections sérieuses causées par des germes sensibles à la gentamicine. On doit considérer la GARAMYCIN injectable comme traitement antimicrobien initial dans les cas de septicémie à Gram-négatif soupçonnée ou confirmée, particulièrement en présence de choc ou d'hypotension. Il faudra aussi la prendre en considération en cas d'infections staphylococciques graves quand un traitement antimicrobien classique est inapproprié, ou quand les épreuves de sensibilité bactérienne et le jugement clinique indiquent son emploi.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

ADMINISTRATION INTRAMUSCULAIRE OU INTRAVEINEUSE††

A. Infections des voies urinaires:

La dose usuelle dans les infections des voies urinaires inférieures est de 0,8 à 1,2 mg/kg par jour, administrée en deux ou trois prises fractionnées égales, pendant sept à dix jours. Pour augmenter l'action antibactérienne, il peut être avantageux d'alcaliniser l'urine. Les infections des voies urinaires supérieures, comme la pyélonéphrite, seront traitées suivant l'une des posologies indiquées pour les infections généralisées.

B. Infections généralisées—Fonction rénale normale:

Le traitement d'infections généralisées chez les sujets ayant une fonction rénale normale demande une posologie de 3 mg/kg par jour, administrée par voie intramusculaire en deux ou trois prises fractionnées égales. Un traitement d'une durée de sept à dix jours permet généralement d'éliminer une infection à germe sensible. En présence d'infections menaçant la vie des malades, des posologies allant jusqu'à 5 mg/kg par jour peuvent être administrées en trois ou quatre prises fractionnées égales. Une telle posologie sera réduite à 3 mg/kg par jour dès que l'état clinique le permettra.

C. Malades avec fonction rénale altérée:

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou soumis à une hémodialyse intermittente, la posologie doit être adaptée en fonction du degré d'altération rénale.

Pour de plus amples renseignements, consulter la documentation sur le produit ou le représentant de Schering.

††ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

La dose usuelle de GARAMYCIN injectable généralement efficace par voie intraveineuse est de 3 mg/kg par jour, en trois prises fractionnées égales. L'administration intraveineuse s'effectue comme suit: on dilue une dose simple (1 mg/kg) de GARAMYCIN injectable dans 100 à 200 ml de soluté physiologique stérile et de dextrose à 5%; on administre cette solution par perfusion d'une durée d'une ou deux heures, et on répète l'opération deux ou trois fois par jour. La durée habituelle de traitement est de sept à dix jours.

PRÉCAUTIONS

Ototoxicité:

La gentamicine, comme les autres aminoglycosides, a provoqué de l'ototoxicité chez les animaux de laboratoire et chez l'homme. Cet effet se manifeste principalement par une atteinte de la fonction vestibulaire et il peut se produire à retardement. Une telle atteinte s'est produite chez les sujets souffrant d'urémie ou d'insuffisance rénale, ou chez des malades antérieurement traités à l'aide de médicaments ototoxiques ou ayant reçu un traitement à doses plus élevées ou de plus longue durée que celui généralement recommandé. On doit éviter l'emploi concomitant de diurétiques puissants comme l'acide éthacrynique ou la furosémide. Le médecin traitant doit sérieusement considérer l'arrêt de l'antibiotique si le malade se plaint de bourdonnements d'oreilles, d'étourdissements ou d'une diminution de l'acuité auditive. Éviter des taux sériques de GARAMYCIN supérieurs à 12 µg/ml.

Néphrotoxicité:

On a signalé des cas de néphrotoxicité avec la GARAMYCIN, celle-ci se manifestant par une élévation du taux d'azote uréique dans le sang ou du taux de créatinine sérique, ou par une diminution de la clearance de créatinine. Dans la plupart des cas, ces variations furent réversibles.

Action de blocage neuromusculaire:

Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été signalés chez des animaux. La possibilité que ce phénomène se produise chez l'homme doit être gardée présente à l'esprit, particulièrement chez les sujets recevant des agents de blocage neuromusculaire.

EFFETS DÉFAVORABLES

D'autres effets secondaires pouvant être reliés à la GARAMYCIN ont été signalés peu fréquemment, notamment une élévation du S.G.O.T., une élévation du taux de bilirubine sérique; une granulocytopenie et de l'urticaire. On a également signalé de rares cas de fièvre médicamenteuse, d'hypotension, d'hypertension, de démangeaisons, d'hépatomégalie et de splénomégalie.

SURDOSAGE

Une dialyse péritonéale ou une hémodialyse contribuera à éliminer la GARAMYCIN du sang.

PRÉSENTATION:

Disponible en fioles multidoses de 2 ml contenant 40 mg/ml ou 10 mg/ml (pédiatrique) de gentamicine base dans une solution aqueuse de pH 4,5 pour administration parentérale. Agents de conservation: méthylparabène U.S.P., bisulfite de sodium U.S.P., édétate disodique U.S.P. Également disponible en ampoules Unidose* de 1,5 ml contenant 60 mg de gentamicine base/1,5 ml. Les solutions aqueuses de gentamicine sont stables et n'exigent pas de réfrigération.

RÉFÉRENCES:

- Cox, C.E.: Gentamicin, *M. Clin. North America* 54:1305, 1970.
- Hoeprich, P.D.: New antimicrobics for the treatment of infections caused by gram-negative bacilli, *M. Clin. North America* 57:1127, 1967.
- Finland, M.: The symposium on gentamicin, *J. Infect. Dis.* 119:537, 1969.
- Brayton, R.G., et Louria, D.B.: Gentamicin in gram-negative urinary and pulmonary infections, *Arch. Int. Med.* 114:205, 1964.
- Louria, D.B.; Young, L.; Armstrong, D., et Smith, J.K.: Gentamicin in the treatment of pulmonary infections, *J. Infect. Dis.* 119:483, 1969.
- Cox, C.E.: Gentamicin, a new aminoglycoside antibiotic: Clinical and laboratory studies in urinary tract infection, *J. Infect. Dis.* 119:486, 1969.
- Cox, C.E., et Harrison, L.H.: Gram-negative bacteremia and comparison of gentamicin and polymyxin B—kanamycin therapy. Presented at the Annual Meeting of the American Urological Association, Philadelphia, Pennsylvania, 10-14 mai 1970.
- Groll, E.: Clinical experience with gentamicin, data from 12 German clinics, in *Gentamicin: First International Symposium*, Paris, janvier 1967, Lucerne, Essex Chemie AG, 1967, p. 121.
- Jackson, G.G.: Laboratory and clinical investigation of gentamicin, *ibid.*, p. 62.
- Medeiros, A.E.: Discussion, *J. Infect. Dis.* 119:533, 1969.
- Polk, H.: Discussion, *J. Infect. Dis.* 119:529, 1969.
- McCracken, G.H., Jr., et Jones, L.G.: Gentamicin in the neonatal period, *Am. J. Dis. Child.* 120:524, 1970.
- Nunnery, A.W., et Riley, H.D., Jr.: Gentamicin: Clinical and laboratory studies in infants and children, *J. Infect. Dis.* 119:460, 1969.
- Jackson, G.G.: Highlights of a Symposium on Gentamicin, a filmed panel discussion summarizing a symposium on gentamicin, University of California School of Medicine, Los Angeles, 26 janvier 1971.
- Cox, C.E., *ibid.*
- Weinstein, M.J.; Drube, C.G.; Moss, E.L., Jr., et Waitz, J.A.: Microbiologic studies related to bacterial resistance to gentamicin, *J. Infect. Dis.* 124:S11, 1971.
- Arcieri, G.M.; Falco, F.G.; Smith, H.M., et Hobson, L.B.: Clinical research experience with gentamicin: Incidence of adverse reactions. Supplement to the *Medical Journal of Australia*, 13 juin 1970.

Deziel, François, Ottawa '69; Dickson, Richard Abram, Saskatchewan '69; Drouin, Jeanne, Ottawa '70; Duclos, Pierre, Laval '69; Evans, Imogen Margaret A., Ottawa '69; Farack, Ulrich Martin, Heidelberg '68; Feld, Ronald, Toronto '69; Figueredo, Alvaro Tell, Uruguay '66; Fisher, Myles Gordon William, Bristol '68; Fong, Ignatius Wellington, West Indies '69; Ganda, Om Prakash, Rajasthan '66; Garg, Shankar Lal, India '66; Garrido-Russo, Maria, Mexico '69; Gazi, Golam Rosul, Dacca '68; Gervais, Jean-Pierre, Montréal '65; Ghent, Cameron Neil, Western Ontario '70; Giroux, Yvon, Montréal '68; Glezos, James Demitrios, Ottawa '69; Godin, Maurice, Laval '69; Goltzman, David, McGill '68; Gordon, Michael, St. Andrew '66; Graham, Donald Neil, Alberta '64; Gruber, Wayne Michael, Ottawa '68; Harding, Godfrey Kynard, Manitoba '69; Hierlihy, Phyllis Jane, Toronto '69; Higgins, Anthony Timothy, England '65; Hobson, Edison Rae, Otago '64; Hoepfner, Vernon Henry, Manitoba '68; Hoffer, Edward Peter, Harvard '69; Holder, Douglas Allan, Western Ontario '69; Hooper, Richard Owen, British Columbia '68; Hossenbux, Farook Ahud, Sheffield '64; Huvette, Peter Rinehart, Rochester '69; Iliffe, Gerald Dunstan, St. Andrew '68; Ingles, Catherine Jean, Johns Hopkins '69; James, Richard George, Queen's '67; Jamieson, William Stuart, Marischal College '56; Kabde, Venkat Rukhmajee, Marathwada '65; Kaegi, Andrew, Otago '66; Karr, Gerald William, British Columbia '69; Katz, Saul Sidney, Manitoba '69; Kay, Neil Elliot, Manitoba '68; Keystone, Edward Clark, Toronto '69; Khattak, Dost Mohammad, Peshawar '67; Kivinen, Gary William, Queen's '68; Koopmann, Peter, Geneva '66; Kreeft, John Henry, Queen's '70; Krieger, Henry, Toronto '70; Kuebler, Conrad George, Queen's '70; Kumar, Samuel Prem, Osmania '68; Lam, Mathias Martin, McGill '68; Larochelle, Pierre, Laval '68; Lau, Chuen Ping, Hong Kong '69; Le Lorier, Jacques, Mexico '66; Letendre, Louis, Montréal '70; Letendre, Michel, Laval '68; Lewis, Terence David, Sydney '67; Lichtep, Michael, McGill '68; Lightfoot, Peter Dale, Dalhousie '70; Littner, Michael Robert, Toronto '70; Long Edward George, Alberta '69; Mackechnie, Hugh Lachlan N., British Columbia '69; Mackenzie, Robert Arthur, Saskatchewan '63;

Documentation et bibliographie complètes sur demande.

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

Schering Corporation Limited, Pointe Claire, Québec H9R 1B4 *Marque déposée.

Maclaughlin, Kevin Edward, Winnipeg '68; McBride, Robert Garth, Alberta '66; McLaughlin, Peter Ross, Toronto '70; McMurtry, Thomas John, British Columbia '69; Mehta, Sukh Sampat Raj, Rajasthan '67; Mélendez, Libardo José, Columbia '61; Melville, Michael Leslie Thomas, McGill '69; Mohindra, Baldev Krishan, Toronto '66; Monchesky, Theodore Carl, Queen's '68; Moore, Stephen Blair, Western Ontario '69; Moorsom, David Maurice, England '68; Muspratt, James Alexander, McGill '69; Myers, Martin Gregory, Toronto '68; Nolan, Anthony Joseph, Dublin '69; Offer, Robert Charles, British Columbia '69; O'Brien, James Michael, Dalhousie, '70; Okezie, Okogbue, Harvard '57; Pare, Peter David, McGill '69; Peress, Leonard, Cape Town '66; Premchandrar, Venkataraman, Madras '66; Price, Carman Scott, Dalhousie '65; Puley, Ronald James, Toronto '68; Quirt, Ian Chesney, Toronto '69; Rammohan, Muthuramalingam, Madras '66; Robertson, Duncan, Durham '66; Robillard, Jean, Montréal '69; Sadio, Raja Muhammad, Punjab '67; Schulz, Jan Ivan, Western Ontario '70; Shakir, Koduntharaparambu, Derala '65; Shaver, Charles Stuart, Johns Hopkins '70; Snihura, Robert '69; Spence, John David, Western Ontario '70; Sriharsha, Hindupuram V., Bangalore '66; Stafford, Susan Elizabeth, Toronto '69; Stein, Howard Bernard, Toronto '69; Streja, Dan Alexandra, Bucharest '61; Studney, Donald Raymond, Toronto '70; Sturgeon, Jeremy Ferdinand George, London '68; Swenerton, Kenneth Douglas, British Columbia '69; Tan, Ronald Francis, Toronto '70; Tan, Siang Yong, McGill '70; Tannenbaum, Hyman, McGill '69; Taraska, Vincent A., Manitoba '69; Taub, Kenneth Jack, Ottawa '69; Thompson, Charles Derrick, Alberta '68; Thong, Kok-Loon, Edinburgh '69; Turnbull, James Sutherland M., McGill '69; Tusz, Delworth James, Saskatchewan '68; Vellend, Hillar, Toronto '68; Vexler, Ronald Melvin, McGill '70; Von Westarp, Christian H. A., Dalhousie '70; Waters, David Douglas, Western Ontario '70; Willans, Gordon William, Alberta '66; Williams, Malcolm Beverley, London '64; Wong, Lai Quoon, Taiwan '62; Yoshida, Susumu, Toronto '68; Ziegler, Wilfred Herman, British Columbia '69, et Zownir, Jerry Roman, Western Ontario '64.

11. — *Biochimie médicale*

Bernstein, Melvyn, Liverpool '64; Heick, Hans Martin, Western Ontario '58; McNeely, Michael Douglas D., Manitoba '69, et Mickle, Donald Alexander Gordon, Toronto '67.

12. — *Microbiologie (bactériologie)*

Boctor, Samia Attia, Cairo '67; Cerat, Gilbert, Montréal '68; Delage, Gilles, Montréal '69; Haldane, Eileen Vanora, Edinburgh '47, et Mailloux-Cerat, Lucie, Montréal '68.

13. — *Neurologie*

Antel, Jack Perry, Manitoba '69; Aube, Michel, Montréal '69; Bekhor, Sabah, Baghdad '65; Brodsky, Ivan Louis, Manitoba '67; Duke, Robert Jackson, British Columbia '69; Feasby, Thomas Erskine, Manitoba '69; Gomori, Andrew John, Manitoba '68; Gordon, Allan Selig, Toronto '68; Grosch, Richard Duncan, Toronto '67; Hodge, John Peter, Saskatchewan '69; Lawrence, Donald Gilbert M., McGill '57; Lefebvre-D'Amour, Monique, Montréal '68; Nakano, Kenneth Kenji, Columbia '67; Ng, Khye Weng, Malaya '56; Pérez de Leon, Adolfo, Santiago '64; Roberge, Claude, Laval '69; Ross-Chouinard, Andrée, Montréal '68; Seshia, Shashikant S., Bombay '62; Siemens, Peter, Saskatchewan

'57; Smyth, Allan James, Otago '66; Tovichayathamrong, Pichet, Thailand '68; Upton, Adrian Richard M., Cambridge '65; Vanasse, Michel, Montréal '69, et Young, Mark Ritchie, Manitoba '65.

14. — *Neurochirurgie*

Benneth, Robert Thomas S., McGill '68; Fewer, Howard Derek, McGill '66; French, Barry Norman, Toronto '68; Ghobrial, Youssef Habib, Alexandria '63; Purves, Garth Barrie, Saskatchewan '67; Ravvin, Leon Julius, McGill '67, et Schwartz, Michael Louis, Toronto '67.

15. — *Obstétrique et gynécologie*

Abbott, Edward Francis, British Columbia '69; Allan, David Stewart, British Columbia '69; Amahkwah, Kofi Sarpom, Alberta '67; Amirikia, Hassan, Tehran '64; Ballon, Samuel Cyril, McGill '59; Bary, Yolande, France '69; Chow, James Chin-Wai, McGill '70; Chung, Jeffrey Francis, West Indies '67; Clerk, Shirish Vaikunthlal, Bombay '54; Cohen, Sheila Gale, Ottawa '69; Cupryn, Jerzy Pawel, Lodz '61; Daisley, Robert John, London '68; D'Anjou, Charles Guy, Laval '67; D'Angelo, Cesare Augustus, Western Ontario '69; Drutz, Harold Paul, Toronto '69; Engle, Fredric Melvin, Alberta '69; Ewaschuk, Ernest John, Western Ontario '69; Feroze-Din, Sleem, London '66; Fournier, Paul John R., McGill '69; Gillieson, Martin Sankey, London '68; Hegarty, Raymond, Ireland '60; Huband, Donald Murray, Western Ontario '68; Johnston, Richard Uren, Western Ontario; Larochelle, André, Laval '69; Leong, Milton Ka Hong, McGill '70; Loopstra, Lawrence William, Western Ontario '66; Loynd, Graham Francis, Wisconsin '69; Martimbeau, Pierre Walter, Montréal '66; Mohide, Patrick Thomas, Toronto '69; Morand, Guy, Montréal '69; Muggah, Henry Forman, Dalhousie '69; Pettle, Alvin, Toronto '69; Pinault, Jean-Jacques, France '69; Rawlinson, Keith Francis, London '67; Rosset, Michael Arthur, Toronto '68; Schiff, Isaac, McGill '68; Shams, Sherif Shams A. A., Cairo '63; Sidani, Mohamed Paul, Liban '68; Singh, Shailini, Delhi '67; Spence, John Edward Hamilton, Western Ontario '68; Sugarman, Robert Graham, Saskatchewan '67; Tasker, John James, Western Ontario '69; Thomas, David Michael, London '65; Williams, Stephen Allen, Toronto '68, et Wrixon, William, Dalhousie '67.

16. — *Ophthalmologie*

Abelson, Mark Barry, McGill '70; Ansari, Mohammad Wasim, Sydney '63; Audain, Vincent Patrick, Dalhousie '69; Axmith, Kenneth, Queen's '62; Bear, Robert Ian, Sydney '69; Breslin, Calvin William, Ottawa '69; Brown, Robert Paul, Ottawa '69; Clarke, William Norman, Ottawa '69; Cortin, Paul Maurice, Louvain '67; Dayal-Gosine, Lystra R., Irlande '62; Douglas, Gordon Robert, Manitoba '66; Duperré, Amédée J. Jean, Laval '69; Escoffery, Richard Fraser, West Indies '69; Foy, James Jennings, Alberta '69; Ghartey, Kweku Nunoo, Toronto '69; Gogal, Gary Elliot B., Saskatchewan '69; Humayun, Muhammad, Punjab '67; Hurwitz, Jeffrey Jay, Toronto '67; Kerr, Allan Young, Queen's '68; Konrad, Daniel Benjamin, Colombie Britannique; Le François, Michel, Montréal '69; Lewis, David Charles, Aberdeen '68; Macdonald, Angus Laurie, Western Ontario '69; Maerov, Perry Howard, Alberta '69; Nelson, Colvin, Irlande '64; Nemeč, Jiri George, Prague '52; Parver, Leonard Martin, McGill '70; Patterson, Edmund James, Queen's '69; Pavlin, Charles Joseph, Manitoba '67; Poohkay, Marvin Ernest, Alberta '69; Ramsay, Robert Carlson, Manitoba '68;

Singh, Omah Shridharini, Western Ontario '69; Smith, Nancy Isabel, Queen's '69; Tardif, Yvon M., Laval '70; Teal, Patricia Kathleen, Western Ontario '69; Waisberg, Jon William, Western Ontario '67; Wakelin, David Lorne, Colombie Britannique '69, et Wise, Jack Stephen, McGill '69.

17. — Orthopédie

Ailsby, Ronald Lloyd, Saskatchewan; Aitken, George Simpson, Glasgow '68; Ansari, Parvez, Gwalior '66; Birt, Douglas Fraser, Manitoba '68; Blackman, Eric Roderick, Ottawa '69; Brown, David Edward, Toronto '68; Clark, Alexander, Glasgow '61; Davidson, John Thomas, McGill '68; De Souza, Leo Joseph, Bombay '51; Dewar, Richard David, Alberta '68; Dionne, André, Laval '69; Ellis, David Robert, Otago '67; Ellis, Robert Keith, West Indies '69; Gandhi, Om Prakash, Panjab '63; Habashi, Maher Fahim, Cairo '60; Hache, Alban George, Ottawa '65; Hawkins, Richard James, Western Ontario '69; Hepburn, Andrew, Glasgow '66; Kalamchi, Ali, Baghdad '68; Kumar, Ved, Lucknow '61; Lebel, Réjean, Laval '65; Lim, Paul Kuan Hui, Melbourne '68; Makar, Donald John, Alberta '68; McGrath, Patrick John, Irlande '65; McIvor, Graeme William D., Saskatchewan '69; Meek, Robert Norman, Colombie Britannique '68; Monson, Ronald Carlyle, Manitoba '67; Morin, Joseph André, Ottawa '67; Moseley, Colin Frederick, McGill '66; Naud, Pierre, Laval '67; Piper Michael Stafford, Colombie Britannique '68; Portner, Oliver Torben, McGill '66; Prior, Donald Frederick, Toronto '68; Richard, Lance Bupnard, Alberta '67; Richie, Steven Jerome, Toronto '67; Rorabeck, Cecil Hewitt, Western Ontario '68; Saint-Jacques, Claude, Laval '69; Sehmi, Bhajan Singh, Dublin '57; Sunohara, Philip Tameji, Alberta '66; Taylor, Ronald George, Queen's '68; Tumiel, Andrezej, Wroclaw '60, et Welsh, Robert Peter, Otago '67.

18. — Otolaryngologie

Abela, Anthony, Beyrouth '69; Baines, Heather Elizabeth E., Liverpool '62; Bell, Douglas Norman, McGill '55; Blair, Robin Leitch, Edimbourg '68; Buehrle, Roland, Toronto '69; Côté, André, Laval '69; Cron, Charles Claudius, Dalhousie '70; Dickson, Thomas Gordon M., Western Ontario '69; Dubeta, Kenneth Russell, Alberta '67; Kudryk, William Harvey, Alberta '68; Larochelle, Daniel, Laval '68; Livingstone, Donn Ashley, Colombie Britannique '65; Muzaffar, Kamil, Panjab '67; Paradisgarten, Avrim Reuben, Cape Town '68; Pattee, Christopher Lyle, Ottawa '68; Ruff, Tibor, Ottawa '68; Salahuddin, Syed Iftikhar, Karachi '67; Shapiro, Robert Stephen, McGill '69, et Will, David Robert Angus, Saskatchewan '69.

19. — Pédiatrie

Abdel, Shaheed, Wagih Kamel G., Cairo '61; Bagnell, Philip Clyde, Dalhousie '68; Beaudry, Claude, Montréal '69; Bortolussi, Robert A., Toronto '70; Bustamante, Sergio Alejandro, Mexico '66; Cheng, Wai-Kwok James, Hong Kong '64; Cheung, Wai-Hing, Dalhousie '68; Chiavaro, Hector Luis, Cordoba '65; Cosgrove, John Francis, Irlande '64; Dei-Baning, Alfred, Leningrad '68; Ge Groot, Gerrit Willem, Manitoba '69; De, Nibhas Chandra, Calcutta '61; Desjardins, Claude, Montréal '69; Douesnard, Pierre, Montréal '69; Ebel, Volker Johannes, Justus Leibig '66; Ferland, Louise Marie, Laval '68; Finer, Neil Norman, Toronto '68; Folami, Ayoola Olayiwola, Nigeria '63; Foulds, David

Depo-Medrol

reflète votre confiance
depuis 1957

Posologie et mode d'administration

Voie intramusculaire:

Affections allergiques (pollinose, asthme, rhinite, réaction médicamenteuse). 80 à 120 mg
Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 3 semaines.

Affections dermatologiques de nature allergique 80 à 120 mg
Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 3 semaines.

Arthrite rhumatoïde 40 à 120 mg
Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 5 semaines.

Voie intra-articulaire—Arthrite rhumatoïde, ostéo-arthrite. La dose doit dépendre de la dimension de l'articulation et de la gravité de la pathologie. Au besoin, les injections peuvent être répétées à intervalles de une à cinq semaines ou plus, selon le degré de soulagement obtenu avec la première injection.

Voici une posologie pouvant servir de guide:

Grosse articulation (genou, cheville, épaule) 20 à 80 mg
Articulation moyenne (coude, poignet) 10 à 40 mg
Petite articulation (métacarpo-phalangienne, inter-phalangienne, sterno-claviculaire, acromio-claviculaire) 4 à 10 mg

Dans les bourses sereuses—Bursite sous-deltaïde, bursite prérotulienne, bursite de l'olécrâne. A injecter directement dans les bourses 4 à 30 mg
Dans la plupart des cas aigus il n'est pas nécessaire de répéter l'injection.

Dans la gaine tendineuse—Tendinite.

téno-sinovite 4 à 30 mg

Au sein des lésions—Aseptiser la région de la piqûre à l'aide d'un antiseptique approprié comme l'alcool à 70% et injecter 20 à 60 mg au sein de la lésion. Dans le cas de lésions étendues, il peut être nécessaire de répartir la dose (variant de 20 à 40 mg) et de faire des injections locales multiples.

Avertissement: Les précautions et contre-indications inhérentes à la corticothérapie générale et locale doivent être respectées. Faire les injections intramusculaires profondément dans le muscle fessier. Les injections intrasynoviales doivent être faites avec soin, après localisation anatomique précise. Prendre bien garde d'éviter les principaux nerfs et vaisseaux. Pour éviter une administration intravasculaire accidentelle, ne pas négliger d'aspirer avant d'injecter. Ne pas administrer superficiellement ou par voie sous-cutanée les doses indiquées par voie intramusculaire. Une documentation détaillée est envoyée sur demande.

Présentation: Sous forme d'acétate de méthylprednisolone à 20 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml; à 40 mg/ml, en fioles de 1, 2 et 5 ml; à 80 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml.

Aussi disponible:

Depo-Medrol avec lidocaïne

Présentation: Fioles de 1, 2 et 5 ml. Chaque ml renferme 40 mg d'acétate de méthylprednisolone et 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

Références:

1. Miller, J. (1971). *Curr. Ther. Res.*, 13:188.
2. Dubois, E. L. (mars 1958). Symposium: "Newer Hydrocortisone Analogs", p. 509.
3. Bain, L. S. et coll. (1967). *Annals of Phys. Med.*, 9:49.
4. Lewin, R. A. (1968). *Brit. J. Clin. Pract.*, 22:203.

741 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL MARQUE DE COMMERCE: DEPO CF 7365.1

Upjohn

MEMBRE

ACIM

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

Depo-Medrol

reflète votre confiance
depuis 1957



se distingue par:

- index thérapeutique exceptionnel¹
- moins de risque d'atrophie musculaire²
- moins de risque d'inhibition de la fonction surrénalienne^{3, 4}
- voies d'administration multiples

• intra-articulaire • intramusculaire • dans les bourses séreuses
• péri-articulaire • au sein des lésions • intra-rectale • dans
les gaines tendineuses • dans les ganglions • intra-rachidienne

Présentation: Sous forme d'acétate de méthylprednisolone à 20 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml; à 40 mg/ml, en fioles de 1, 2 et 5 ml; à 80 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml.

Aussi disponible: Depo-Medrol avec lidocaïne

(pour injection dans les articulations, les bourses séreuses, les gaines tendineuses et les ganglions seulement).

Présentation: Fioles de 1, 2 et 5 ml. Chaque ml renferme 40 mg d'acétate de méthylprednisolone et 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

UN PRODUIT
DE LA RECHERCHE

Upjohn

EN STÉROÏDES

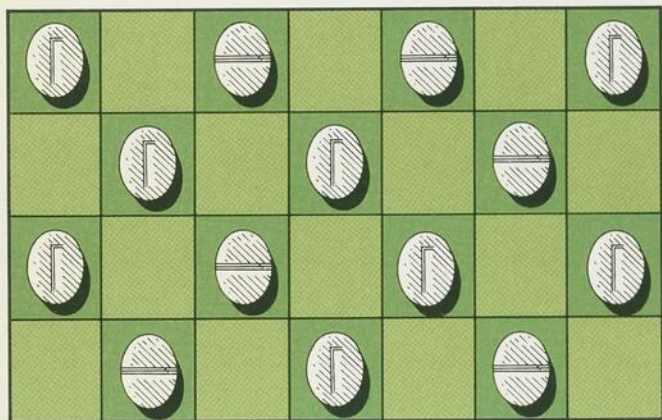
741 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL MARQUE DE COMMERCE: DEPO CF 7365.1

NUMÉRIQUE

ACIM

Medrol

Corticothérapie à long terme
ou à court terme



Dans le traitement à **long terme** de l'inflammation

la posologie à jours alternés des comprimés de Medrol

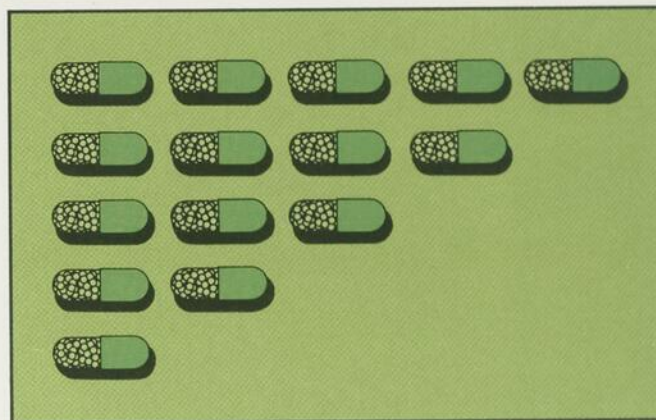
offre tous les avantages de la corticothérapie classique en plus d'une réduction des réactions secondaires telles que:

- syndrome de Cushing
- suppression de la fonction hypophyso-surrénale
- retard de croissance chez l'enfant
- symptômes de sevrage des corticostéroïdes

Avertissement: Il importe de respecter les précautions et contre-indications inhérentes à la corticothérapie par voie générale. Une documentation détaillée est envoyée sur demande.

Présentation: Comprimés de méthylprednisolone à 2 mg en flacons de 100; comprimés à 4 mg en flacons de 30, 100 et 500; comprimés à 16 mg en flacons de 15 et de 100.

7212 MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, MEDULES MARQUE DE COMMERCE: DOSEPAK CF 6825.3



Dans la corticothérapie à **court terme**

Medrol Medules à posologie décroissante

- prompte disparition des symptômes due à l'intensité initiale de l'activité corticostéroïde
- libération intestinale réduisant l'irritation gastrique
- réduction graduelle et automatique de la posologie, minimisant ainsi le risque d'apparition des réactions secondaires inhérentes au corticoïde
- posologie qui se réduit facilement grâce au Dosepak contenant 15 capsules

Avertissement: Il importe de respecter les précautions et contre-indications inhérentes à la corticothérapie par voie générale. Une documentation détaillée est envoyée sur demande.

Présentation: Dosepak contenant 15 capsules de méthylprednisolone à 4 mg. Autres formats: Flacons de 30 et de 100 capsules à 2 mg et flacons de 30, 100 et 500 capsules à 4 mg.

Upjohn

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

Michael, Alberta '68; Gatién, John Gerard, Dalhousie '69; Gibson, Elizabeth Jean, Dalhousie '70; Gold, Milton, Toronto '68; Grad, Elliott, Toronto '67; Greenberg, Saul, Toronto '70; Hay, Donald Stanford Allan, McGill '68; Henderson, Andrew George D., Angleterre '68; Hilliard, Robert Irwin, Toronto '67; Hilton, James Douglas, McGill '69; Holland, Frederick John, Irlande '69; Hsu, Elizabeth Yung, McGill '68; Hsuen, John Shan Chung, Madras '63; Jagdis, Franklyn Augustus, West Indies '68; Jarjoura, Samir Claude, Beyrouth '70; Khan, Shahida Rahmani, Punjab '67; Kirkpatrick, Sybil M. Lyle, Toronto '69; Kwa, Poh Gin, Taiwan '65; Kyong, Catherine U-Vong, Taiwan '67; Lapierre, Jean-Guy, Montréal '69; Lapner, Manfred, Queen's '69; Lemonde, Jean, Sherbrooke '70; Makhenf, Edward Robert W., Afrique du Sud '57; Malinowski, Ben Andrew, Alberta '69; Maqbool, Sajid, Punjab '67; McConville, Janice Marion, Otago '59; Menon, Mohan Madhava, India '68; Milne, Janette Angela, Dublin '67; Moroz, Stanley Phillip, Manitoba '69; O'Kane, John David Edward, Irlande '68; Pencharz, Paul Bernard O., Liverpool '67; Poitras, Pierre, Montréal '70; Polevoy, Terry Alan, Wayne State '70; Popkin, James Strickland, McGill '70; Prasad, Aduvala Venkata, India '61; Rajurkar, Madhusundan Govind, India '61; Richards, Jo-Anne Elizabeth, Western Ontario '53; Riddell, David Garfield, Manitoba '70; Robinson, Basil Anthony, West Indies '67; Rokyta, Dagmer, Czechoslovakia '63; Rosenbaum, Peter Leon, McGill '67; Saint-Jacques, Robert M., Montréal '69; Saunders, Norman Robert, Toronto '70; Simard, Jacques, Sherbrooke '70; Simons, Frances Estelle R., Manitoba '69; Smith, Robert George Joseph, Manitoba '69; Snyder, Donna, Queen's '69; Spady, Donald William, Alberta '68; Thain, Mary Elizabeth, Queen's '69; Thivierge, Robert, Laval '68; Thomas, Sonia Maureen, West Indies '68; Tingle, Aubrey James, Alberta '67; Todd, Virginia Ann, Angleterre '66; Tremblay, Yves, Laval '70; Waisburg, Hector, Buenos Aires '65; Wassef, Nader Wassef George, Cairo '67; Weir, Mervyn Clarice, Colombie Britannique '59, et Wilkins, Jean, Montréal '70.

20. — Anatomie pathologique

Amy, Roger William McClung, Alberta '66; Armstrong, Ross Frederick, Toronto '59; Auger, Claude Paul, Montréal '61; Boutet, Michel, Laval '67; Carpenter, Blair F., Laval '70; Chang, Sze Ching, Hong Kong '68; Chang, Vivien Yuen Hwa, '68; Christie, Adrian Joseph, Wales '64; Delage, Claude, Laval '65; Demshar, Helen Pauline, Toronto '68; Desormeau, Leon Melvin, McGill '69; El-Maraghi, Nabil Rida H., Cairo '59; Escoffery, William Michael, West Indies '69; Geerling, Sonja, Witwatersrand '64; Jacques, John, Belfast '65; Jesudason, Michael Leslie, Edinburgh '67; Kennedy, John David, Irlande '43; Magil, Alexander Brahm, Queen's '69; Murphy, Donogh Mary M. O., Irlande '68; Noria, Dhun Farokh, Osmania '67; Paquin, François, Montréal '70; Presswalla, Faruk Behram, Bombay '64; Shah, Pravin Chinubhai, Gujarat '65; Solymoss, Bela Charles, Budapest '47; Thomas, Mary Janet, Toronto '67; Trevenen, Cynthia Lucy, Manitoba '67; Turcot-Lemay, Lucile, Laval '68; Vettters, John McArthur, Glasgow '62; Wagner, Raymond Martin, Cape Town '65; Wenckebach, Georg F. C., Buenos Aires '65, et Zayid, Ismail Ibrahim, London '58.

21. — Pathologie générale

Chang, Sze Wang, Hong Kong '66; Cunnane, Kevin Joseph, Irlande '68; Failoni, Daniel David, Ohio '65;

Fletcher, William Allen T., Queen's '69; Lacey, Lawrence, Toronto '67; Ling, Eng Tik, Singapore '66; Mackay, Roderick William, Saskatchewan '68; McNaughton, James Darryl, Saskatchewan '69; Patel, Kanaiyalal Motibhai, Baroda '66; Quantz, Marie Catherine, Toronto '41; Rasaiah, Bhubendra, Bristol '65; Shin, Doo Ho, Seoul '68; Speirs, Harvey Raymond, Manitoba '65, et Sundareson, Alistair Shanker, Madras '63.

22. — Pathologie hématologique

Cuirot, Gilles, Montréal '68; Monte, Marc, Montréal '69, et Rapson, Dilys Ann, Cape Town '66.

23. — Médecine physique et réhabilitation

Bistevins, Rita, Dalhousie '69; Boulet, Daniel, Laval '69; Brault, Yves, Laval '70; Duranceau, Jacques A., Montréal '69; Hahn, George, Colombie Britannique '67; Latreille, Jean-Marie, Montréal '66; Leduc, Bernard E., Montréal '69; Nicholson, Clyde Gerard, Angleterre '53; Robitaille, André, Laval '69; Sapp, John Lewis, Dalhousie '68; Secord, Geoffrey V., Toronto '52, et Vadeboncoeur, Roger, Laval '69.

24. — Chirurgie plastique

Anderson, Kenneth, Dalhousie '65; Bederman, Michael Jon, Toronto '69; Crépeau, René Jean, Laval '68; Delorme, Roger Paul, Montréal '70; Duranceau, Louise Antoinette, Ottawa '68; Greene, Mitchell Dale, Queen's '66; Hang, Dinh Viet, Saïgon '63; Harris, Curtis Norman, Californie '64; Hébert, Georges Pierre, Montréal '68; Hopson, William L. Gilbert, Queen's '67; McCain, Willard Gregory, Toronto '68; McQueen, Thomas Alexander, Queen's '65; Mellerstig, Kent Eric, Colombie Britannique '67; Roy, Alphonse, Laval '67; Simmons, Elizabeth Laura, Queen's '69, et Stuart, William Arthur, Alberta '66.

25. — Psychiatrie

Arfai, Esmail Korbi, Iran '63; Bacal, Howard Athol, McGill '58; Banno, Victor, Colombie Britannique '69; Barteaux, John Wallace, Dalhousie '60; Bell, Olive Gwyneth, Birmingham '52; Beszterczey, Akos, Ottawa '69; Bourque, Jean Jacques, Laval '64; Branche, Marc Henri, Belgique '59; Busse, Erhard Walter, Toronto '66; Campbell, Neena Marlene Ruby, Alberta '68; Canive, Jose Miguel, Madrid '66; Cantor, Jr Robert, Wayne State '70; Carlyle, Robert Wayne, Toronto '63; Carter, Ivan Edward, Angleterre '62; Cashman, Frank Emil, McGill '69; Cheng, Louis Yang Ching, Queensland '68; Cohen, Herbert Leonard, McGill '68; Delorme, Christiane B., Laval '69; Dillon, William Wilson, Western Ontario '70; Eastwood, Michael Robin, Edinburgh '62; Eaves, Derek, Liverpool '66; Fleming, Sanford Rob, Queen's '65; Frank, Daniel Ellis, McGill '70; Friedman, Jerry Albert, Toronto '69; Fulgosi, Zoran Don, Yougoslavie '68; Garfinkel, Paul Earl, Manitoba '69; Gill, Davil James, Aberdeen '47; Green, Garth Henry, Sheffield '61; Greener, Jack, McGill '69; Guerreiro-Pires, Arthur E., Portugal '66; Guerreiro-Pires, Perpetua M., Portugal '66; Gurian, Harvey, Toronto '49; Hill, Robert Wood, Toronto '70; Hoffman, Brian Francis, Toronto '66; Iscove, Melwyn Lawrence, Toronto '69; Iseman, Herbert David, Western Ontario '69; Jain, Ramesh-Chandra, Rajasthan '59; Kalda, Riho, Toronto '70; Kerr, Peter James, Glasgow '65; Kligman, David Henry, McGill '68; Kline, Stephen Alan, Alberta '69; Knight, Eric Alan, Queen's '70; Lavoie, Jean-

Guy, Montréal '69; Lefebvre, Arlette M.-L., Toronto '70; Leroux, Charles J. R., Montréal '69; Lesk, Lieba Sharon Wilensky, Toronto '70; Lawson, Colin, Angleterre '54; Maclean, George William A., Saskatchewan '66; Maley, William Andrew, Glasgow '53; McBride, Judith Ann, Colombie Britannique '69; McCurley, Robert, Belfast '66; McFarlane, Allan Hugh, Queen's '57; McPherson, Kathleen E., Aberdeen '69; Miller, Monroe, McGill '67; Milliken, Alexander Donald, Dublin '66; Monks, Richard Caswell, McGill '68; Morin, Pierre, Montréal '69; Noonan, Joseph Patrick A., Ottawa '66; Petraki, Lawrence, Colombie Britannique '69; Pollock, Daniel Charles, Saskatchewan '70; Reid-Perreault, Micheline, Montréal '67; Rigg, Wesley Donald, Melbourne '68; Robertson, David Alasdair, Aberdeen '59; Roszell, Douglas King, Minnesota '66; Ruby, Lorne Michael, McGill '68; Saint-Jean, Pierre, Montréal '70; Schowalter, Bruce Harold, Wisconsin '68; Sirois, François, Laval '69; Slesers, Aris, Toronto '67; Smith, Frank Astor, McGill '64; Smith, Vivien Anne, Toronto '69; Standage, Kevin Francis, Angleterre '64; Steinbart, Murray Ronald, Manitoba '69; Sterback, Emily, Prague '52; Toews, John Allan, Manitoba '69; Tunks, Eldon Ronald, Toronto '69; Tu, Jun-bi, Taipei '56; Turnbull, Hames McJannet, London '61; Voineskos, George, Athens '62; Waiser, Asher David, Ottawa '69; Waldenberg, Samuel Stuart Anthony, London '63; Whelan, John Michael, Irlande '67; Whitla, John Michael, Alberta '66; Wiebe, Edward John, Queen's '66; Wilson, George Andrew C., Queen's '69; Wohlgeleerter, Joseph I. O., Toronto '70; Yakovishin, Valdimir Maksym, Western Ontario '68, et Yates, Timothy Telford, McGill '68.

26. — Santé publique

Denhez, Julien, Montréal '53; Garry, John Daniel, Dublin '61; Hopper, John Michael Hartley, Durham '49; Joshua, John Mathic, Bristol '40, et Pagan, Robert Terence, London '54.

27. — Radiologie (diagnostique)

Adams, Shirley Ruth, McGill '68; Ash, Judith Marilyn, Toronto '69; Azouz, Ezzat Michel, Alexandria '68; Bass, Arthur Gerald, Witwatersrand '66; Becker, Edna Jean, Manitoba '67; Blair, Donald Cameron, Ottawa '69; Borys, Lev, Alberta '67; Bourgeault, Jacques, Montréal '69; Boyd, Ronald Montgomerie Dow, Edmonton '69; Bradshaw, John Richard, Dublin '70; Brassard, Guy, Montréal '69; Briggs, Valerie Ann, Aberdeen '61; Brown, Thomas Chalmers, McGill '67; Burrows, Mavis, Alberta '68; Cassoff, Joseph, McGill '69; Chadwick, John Alexander, McGill '65; Chan, Chin-Ying, Hong Kong '59; Charland, Pierre, Montréal '69; Cooperberg, Peter Leonard, McGill '68; Coueslan, Gerald Wilfrid, Saskatchewan '69; Culham, James Ansley Gordon, Manitoba '69; Dubuc, Gilles, Montréal '67; Ferri, Helen Anne, Women's Medical College '58; Grosman, Harvey, Toronto '70; Hammond, Keith Colin, London '58; Hardy, John Anthony, Cambridge '63; Hodby, Elizabeth Delia, London '68; Hudon, Joseph J. Gilles, Laval '67; Isaac, Errol Barrymore, Toronto '69; James, David Harold Thomas, Queen's '68; Jaward, Mohamed A. Abdul, Sheffield '63; Jones, Anthony Enoch, London '57; Jong, Roberta Agnes, Toronto '69; Kaprowy, Richard Reid, Manitoba '69; Laflamme, Louis, Montréal '69; Leblanc, Jude Alphonse, Montréal '66; Leblanc, Wilfrid, Montréal '65; Léger, Claude, Montréal '69; Lesage, Jacques, Laval '70; Ludwig, Roberta Nora, Alberta '68; Malcolm, Andrew George, Queen's '68; Manning, Andreas Eric, Colombie Britannique

'69; Masse, Alide Normand, Montréal '67; May, Brendan Richard, London '67; Mazer, Murray James, Manitoba '69; Mindel, Michael Jon, McGill '70; Nazar, Dennis Michael, Ottawa '68; Ouellet, Robert, Montréal '69; Peterson, Rebecca Ann, Saskatchewan '70; Poon, Peter Yui-Chee, Hong Kong '66; Quigley, John Dominic, Dublin '65; Ricketts, Thomas George, Dalhousie '58; Robertson, William Douglas, Colombie Britannique '69; Rousseau, Paul Wilson, McGill '55; Schwartz, Martin, McGill '68; Shea, Donald Lewis, McGill '69; Shumak, Rene Sue, Toronto '65; Slomic, Ahmet, Yougoslavie '54; Surette, Georges David, Ottawa '65; Switzer, Philip Joseph, McGill '68; Taylor, Saul, Toronto '68; Tsin, Thomas Tai Yan, Hong Kong '68; Unger, Phillip, Manitoba '69; Wan, Robert Ki-Yuet, Colombie Britannique '67; Wasif, Evet Azir, Saskatchewan '71; Winning, John Barry, Cape Town '63; Wong, Peter Wai, Taiwan '64, et Zambilowicz, Jose, McGill '70.

28. — Radiologie thérapeutique

Cummings, Bernard Joseph, Otago '67; Fairey, Randall Neale, Colombie Britannique '69; Girard, André, Laval '68; Hadzic, Ejub, Yougoslavie '65; Lachance, Gilles J. A., Montréal '69; Simard, Paul R., Montréal '57, et Yeoh, Joo-Lim, Dalhousie '69.

29. — Pneumologie

Bruce, David Harry, Columbia '63; Buckle, Frank Grant, Saskatchewan '67; Glezos, James Demitrios, Ottawa '69; Hoepfner, Vernon Henry, Manitoba '68; Kerigan, Anthony Thomas, Angleterre '68; Kreisman, Harvey, McGill '69; Olafsson, Snorri, Iceland '59, et Urbanetti, John Sutherland, Johns Hopkins '67.

30. — Rhumatologie

Atkins, Christopher, J., Angleterre '62; Bookman, Arthur Allan M., Western Ontario '68; Flatt, Vivian Lorraine, Saskatchewan '67; Garg, Shankar Lal, India '66; Hunter, Thomas, Angleterre '67; Keystone, Edward Clark, Toronto '69; Kinsella, Thomas Douglas, McGill '57; Sutherland, Richard Ian L., Toronto '68; Tannenbaum, Hyman, McGill '69, et Weinstein, Arthur, Toronto '67.

31. — Urologie

Ahmed, Zahur, Madras '59; Barrett, Peter Hugh, Toronto '67; Bourque, Jean-Louis, Montréal '68; Cyr, Wayne Lawrence Frank, Colombie Britannique '68; Doctor, Shamoen Abbas, Osmania '60; Earle, John Malcolm, Queen's '69; Fransen, Werner, Toronto '68; Harry, Gervais Angelo, London '64; Jolly, Patrick, Montréal '68; Laberge, Denis, Montréal '65; McLoughlin, Martin Gale, Colombie Britannique '68; Milner, John Frederic, Alberta '69; Paquin, Jean Marie, Montréal '67; Phillips, Elliott James, Toronto '69; Robinson, Edward Gordon Theodore, Alberta '63; Rottenberg, Howard Arthur, McGill '67, et Vicente, Juan Jose San, Mexico '69.

(Annales du C.R.M.C. du Canada)

CALENDRIER DES CONFÉRENCES (U. DE M.)

Vendredi 11 avril, il y eut une conférence sur « Les troubles visuels et oculaires chez l'enfant et leur dépistage », par les docteurs Michel Mathieu, Jean-Robert Poirier, Jean-André de Groot, Roch Gagnon, Michel Brunet et Gilles

Brouillette, au pavillon Marguerite d'Youville, salle 2010, 2375, chemin de la Côte-Ste-Catherine, à 20 heures, et une conférence sur « Human breast cancer-associated antigens: potential clinical implications », par le docteur Georg F. Springer, du Department of Immunochimistry Research, North Western University, à la salle Y-117 de l'immeuble principal à 16 heures.

(Forum, 11 avril 1975)

MÉDAILLE D'OR DÉCERNÉE AU DOCTEUR ALBIN JOUSSE

Au moment de prendre sa retraite après avoir fait du Lyndhurst Hospital de Toronto un des meilleurs centres mondiaux pour la réadaptation des blessés de la moelle épinière, le directeur de cet hôpital, M. Albin T. Jousse, a reçu la Médaille d'or de l'Institut de réhabilitation de Montréal.

Le docteur Jousse est reconnu à l'échelle internationale comme une des grandes autorités en matière de paraplégié. Il a collaboré à plusieurs reprises avec l'Institut de réhabilitation de Montréal.

COMITÉ DE L'ASSOCIATION DES CONSEILS DES MÉDECINS ET DENTISTES DU QUÉBEC

Lors de sa dernière réunion, le Conseil général de l'Association des conseils des médecins et dentistes du Québec a élu les membres du conseil d'administration pour l'année 1975 :

Président: docteur Michel Marceau (Montréal); 1er vice-président: docteur Michel Ayoub (Montréal); 2e vice-président: docteur Jacques Lambert (Montréal); secrétaire: docteur Yves Landry (Montréal); trésorier: docteur Jean-A. Vézina (Montréal); directeurs: docteur Claude Beaudry (Montréal), docteur Gérard Boudreault (Chicoutimi), docteur Jean-T. Bruniau (Québec), docteur René Carrier (Sherbrooke), docteur Guy Dupuis (Hull), docteur Sidney Feldman (Montréal), docteur Marien Grenier (Québec), docteur Mauril Guimond (Québec), docteur Robert Lavigne (St-Laurent), docteur Gérard Noël (Lac Mégantic), docteur Nil Poulin (Grand-Mère), docteur Jean-Pierre Ruest (Rimouski).

LE DOCTEUR RAGNAR GRANIT, PRIX NOBEL, CONFÉRENCIER HUGHLINGS JACKSON

Le professeur Ragnar Granit de l'Institut de neurophysiologie de Stockholm et prix Nobel 1967, a prononcé la 41^e conférence annuelle Hughlings Jackson. Placée sous les auspices de l'Institut neurologique de Montréal de l'université McGill, la conférence a eu lieu à 17 heures dans l'amphithéâtre Hughlings Jackson de l'Institut, 3801, rue Université. Elle était intitulée "Functional Role of the Muscle Spindles — Facts and Hypotheses" (La fonction des fuseaux musculaires — les faits et les hypothèses). Elle a été précédée à 15 heures de l'assemblée annuelle de l'Institut neurologique de l'Hôpital neurologique de Montréal.

Le docteur Granit est né en Finlande en 1900. Il consacra ses premières études à la psychologie expérimentale et obtint sa maîtrise en philosophie en 1923. Par la suite,

Slow-K[®]

"Les dragées SLOW-K[®] sont la seule forme satisfaisante de kalithérapie orale"²

Guide de prescription

Indications — Tous les états où un supplément de potassium s'avère nécessaire et surtout durant le traitement prolongé ou intensif aux diurétiques. La fuite potassique présente un danger particulier chez les malades souffrant de cirrhose hépatique grave ou de néphropathie, chez les patients atteints d'œdème grave (surtout dans les cas où la diurèse est abondante), chez les patients soumis à un régime désodé ainsi que chez les patients digitalisés, puisqu'une carence en potassium rend le myocarde plus sensible à l'action toxique de la digitale.

Le champ des indications de SLOW-K peut donc se résumer ainsi:

Supplément des diurétiques	Traitement à la digitale
Alcalose hypochlorémique	Stéatorrhée
Syndrome de Cushing	Diarrhée chronique
Traitement aux stéroïdes	Iléite régionale
Cirrhose hépatique	Iléostomie
Affections caractérisées par des vomissements persistants ou de la diarrhée	Néoplasmes ou obstructions gastro-intestinales
	Colite ulcéreuse

Posologie — La dose est à établir individuellement, selon les besoins. Lorsque le médicament est administré comme supplément de potassium durant le traitement aux diurétiques, une dragée SLOW-K par comprimé de diurétique est habituellement suffisante, mais on peut augmenter cette proportion si besoin est. En règle générale, une dose variant entre 2 et 6 dragées SLOW-K (environ 16 à 48 mEq K⁺) par jour ou tous les deux jours procure un supplément de potassium suffisant dans la plupart des cas. Le médicament s'administre de préférence après les repas.

Mise en garde — Il existe une corrélation probable entre l'emploi des comprimés enrobés contenant des sels de potassium, avec ou sans diurétiques thiazidiques, et l'incidence d'ulcération grave de l'intestin grêle. Ces préparations ne doivent être employées que s'il n'est pas possible de suppléer convenablement au régime alimentaire; il faut en cesser l'emploi dès qu'apparaissent des douleurs abdominales; une distension abdominale, des nausées, des vomissements ou des hémorragies gastro-intestinales.

Effet secondaire — Jusqu'à présent, on n'a signalé que trois cas d'ulcération intestinale, dont l'un d'étiologie douteuse.

Précautions d'emploi — Administrer avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale grave, afin d'éviter une hyperkaliémie éventuelle. SLOW-K doit être également prescrit avec circonspection dans les états liés à un bloc cardiaque, une augmentation du taux de potassium sérique étant susceptible d'aggraver ce blocage.

Contre-indications — Troubles de la fonction rénale se manifestant par de l'oligurie ou de l'azotémie, maladie d'Addison non traitée, myotonie congénitale, hypersurrénalisme lié à un syndrome génito-surrénal, déshydratation aiguë, crampes de chaleur et hyperkaliémie d'étiologies diverses; états liés à une stase gastro-intestinale.

Présentation — Dragées (orange pâle) dosées à 600 mg de chlorure de potassium dans un noyau de cire inerte, à libération lente; flacons de 100, 1,000 et 5,000.

Bibliographie

1. Article de fond, Brit. Med. J., 1, 191, 1967 (22 avril).
2. O'Driscoll, B.J.: Potassium Chloride with Diuretics, Br. Med. J., Vol. 11, pages 348, 1966.

il se vit conférer un diplôme en médecine et commença à s'intéresser à la physiologie. À la fin des années 1920 et au début des années 1930, il travailla au laboratoire de Sir Charles Sherrington à Oxford et à la fondation Johnson de l'université de Pennsylvanie. En 1935 il fut nommé professeur de physiologie à Helsingfors et en 1940 il entra à l'Institut Royal Caroline de Stockholm. En 1945, ce dernier institut transforma son laboratoire en département de l'Institut Nobel de médecine. Le docteur Granit pris sa retraite comme professeur émérite en 1967.

Le professeur Granit est membre de plusieurs sociétés nationales et internationales dont la "Royal Society" de Londres, la "National Academy of Science" de Washington et l'Académie royale des sciences de Suède. Il a reçu des doctorats honorifiques d'un bon nombre d'universités dont celle d'Oxford et s'est vu conférer plusieurs prix et décorations.

Entre 1920 et 1947, les principales recherches du docteur Granit ont porté sur la vision. Après 1947 il s'est intéressé aux afférents et notamment aux fuseaux musculaires et à leur contrôle de la motricité. En se concentrant sur la moelle épinière, il a étudié la projection de ces afférents et séparé les neurones moteurs toniques et phasiques. Il a établi une addition algébrique de l'excitation et l'inhibition de ces cellules pour se servir finalement de l'approche intracellulaire pour étudier ces problèmes et d'autres problèmes de contrôle de la motricité.

CONFÉRENCES SOUS LES AUSPICES DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Il y eut une réunion de la Société canadienne d'histoire de la médecine, à la salle du Conseil de la faculté de médecine, le 25 avril 1975.

Deux conférences étaient au programme: la première, par le docteur André Jacques, sur « Voyage en Chine et acupuncture » et la seconde, par le docteur Jean-Claude Pechère, intitulée: « Hier, aujourd'hui, pour demain ».

LES CONFÉRENCIERS PFIZER DE L'INSTITUT DE RECHERCHES CLINIQUES DE MONTRÉAL

Les docteurs Ian Rusted et J.G. Fodor de Terre-Neuve, étaient vendredi 18 avril 1975, les conférenciers Pfizer de l'I.R.C.M.. Ils ont parlé de "Hypertension research in Newfoundland".

LA CROIX-ROUGE CANADIENNE PRÉSENTE DES MÉDAILLES À UNE ÉQUIPE QUÉBÉCOISE ENVOYÉE AU CAMBODGE

Le président de la Croix-Rouge canadienne vient de présenter au nom du gouvernement cambodgien des décorations aux cinq membres d'une mission médico-chirurgicale du Canada qui a œuvré pendant trois mois auprès des blessés de la guerre du Cambodge. Le président John Clark a conféré aux docteurs Claude Lepage de Montréal et Paul Phaneuf de Québec les médailles d'officiers de

l'Ordre de Sahametrie, et aux infirmières Louise Jetté de Laval, Odette Lachaine de Saint-Léonard et Louise Lemieux de Montréal, la médaille de chevaliers du même ordre de Sahametrie.

Le président de la section québécoise de la Croix-Rouge, M. Jean Desjardins, décerna aux mêmes décorés un certificat d'appréciation de la Croix-Rouge.

HONNEUR CONFÉRÉ AU DOCTEUR F. JACQUES SESTIER

Le docteur F. Jacques Sestier, chercheur du Canadian Heart Foundation de McGill et du département de médecine expérimentale de l'Université de Montréal, a été choisi comme invité spécial à l'assemblée nationale de l'American Federation for Clinical Research qui s'est tenue à Atlantic City les 3 et 4 mai 1975.

Il a donné sa conférence sur le sujet suivant: "Endocardial Ischaemia, a Consequence of Right Ventricular Pressure Overload".

SUBVENTION DE \$164,000 AU DÉPARTEMENT DE MÉDECINE SOCIALE DE L'UNIVERSITÉ LAVAL DE QUÉBEC

Le ministère des Affaires sociales vient d'accorder une subvention de \$164,000 au Département de médecine sociale et préventive de l'Université Laval en vue de poursuivre l'implantation d'un système d'information automatisé sur les soins généraux de courte durée dispensés dans les CLSC, les unités de médecine familiale, les cliniques externes, etc.

Par la compilation des feuilles de rencontre remplies par les médecins, le système d'information permet de connaître avec exactitude la population traitée (origine, âge, sexe...), la fréquence des différents problèmes de santé, les traitements prescrits, l'efficacité de l'unité de soins (attente, nombre et genre d'exams...). Grâce à ces informations, il est possible d'évaluer la qualité des soins et d'apporter les améliorations appropriées.

La participation au système est volontaire et la très grande majorité des CLSC de l'Est du Québec ont déjà demandé d'y prendre part. Le Département de médecine sociale et préventive estime à 24 le nombre d'unités susceptibles de s'intégrer au système d'information, du 1er octobre 1974 au 30 septembre 1975.

SUBVENTION À LA CLINIQUE MOBILE DE L'INSTITUT NATIONAL CANADIEN DES AVEUGLES

Le ministère vient de verser une subvention spéciale de \$14,304 à l'Institut national canadien pour les aveugles à titre de contribution aux activités de dépistage de la clinique mobile d'ophtalmologie au cours de l'été 1974. L'Institut organise cette clinique dans les régions dépourvues d'ophtalmologistes, soit la Gaspésie et l'Abitibi. Il fournit lui-même la roulotte, les Clubs Lion et des particuliers assument une partie des coûts de la tournée, le reste étant couvert par une subvention du ministère des Affaires sociales.



ORBENINE

**S'IMPOSE
D'EMBLÉE**

**PARCE QU'ELLE EST
LA PÉNICILLINE
QUI OFFRE DAVANTAGE**

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

ORBÉNINE

S'IMPOSE D'EMBLÉE

Tout comme l'érable à sucre du Canada s'impose comme symbole traditionnel du pays, ORBÉNINE s'impose d'emblée au milieu des autres pénicillines.

ORBÉNINE EST EFFICACE:

Elle est douée d'une excellente absorption, elle est bactéricide et elle couvre un spectre étendu de germes gram positifs, notamment les pneumocoques, les streptocoques et tous les staphylocoques (tant pénicillino-sensibles que dits résistants).

ORBÉNINE EST SÛRE:

Elle offre la sécurité d'une pénicilline et partant, elle est particulièrement utile dans le traitement des enfants, des vieillards et des débiles. De plus, Orbénine étant une pénicilline, sa toxicité n'augmente pas avec l'importance des doses bien qu'il s'agisse d'un antibiotique à spectre moyen.

ORBÉNINE EST ÉCONOMIQUE:

Le prix d'ORBÉNINE est inférieur à celui de l'érythromycine, égal à celui de la pénicilline V et à peine supérieur à celui de la pénicilline G. Pour toutes ces raisons, ORBÉNINE est la pénicilline qui offre davantage.



ORBÉNINE* , la pénicilline qui offre DAVANTAGE!

DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

INDICATIONS: Les infections à Gram positif les plus courantes, notamment les infections mixtes et d'inconnue; les streptocoques bêta-hémolytiques et les pneumocoques. Toutes les infections staphylocoques, micro-organismes tant sensibles que dits "résistants". Dans les infections graves à staphylocoques (pneumonies, les ostéomyélites, les endocardites, les pneumonies et les staphylocoques des diabétiques) où ce micro-organisme est l'agent étiologique probable et qu'on doit instaurer le traitement avant que les résultats de l'antibiogramme ne soient connus, on administre d'abord L'ORBÉNINE injectable. On peut administrer alternativement L'ORBÉNINE orale ou passer à celle-ci lorsque la phase aiguë est révolue. **CONTRE-INDICATIONS:** Allergie à la pénicilline. **MISE EN GARDE:** Les connaissances actuelles indiquent que L'ORBÉNINE n'est pas toxique pour le foie, le rein ou la lignée rouge de la moelle; cependant, l'expérience clinique étant limitée à ce sujet, il est préférable de procéder à des prises de sang et à l'examen des fonctions hépatique et rénale au cours d'une thérapie prolongée. Lorsque la pénicilline atteint des concentrations excessives dans le liquide céphalo-rachidien, il est possible que surviennent des symptômes neurotoxiques tels que des spasmes myocloniques, l'hyperréflexie et même une perte de conscience. A moins que l'administration du médicament ne soit interrompue ou que la posologie ne soit réduite, le syndrome peut s'aggraver jusqu'à l'état de mal, le coma et la mort. La pénicilline ne traverse pas normalement la barrière hémato-encéphalique en quantité appréciable, mais qu'on administre des doses massives (atteignant plusieurs mégagunités par jour) en présence d'inflammation des méninges, de lésion de la fonction rénale ou au cours de dérivation à l'aide du cœur-poumon artificiel, il est possible que surviennent les réactions toxiques décrites plus haut. Bien qu'on n'ait jamais rapporté de complications de cet ordre avec L'ORBÉNINE, il faut tenir compte de la possibilité qu'elle en produise. **REACTIONS INDESIRABLES:** Ce sont celles de la pénicilline G et par conséquent, à l'occasion, il est possible que surviennent les épiphénomènes suivants: érythème, nausées, selles molles, moniliasse, œdème aigu angio-neurotique de Quincke et plus rarement, l'anaphylaxie. **POSOLOGIE ORALE: ADULTE:** infections bénignes ou de gravité moyenne: 250 à 500 mg aux 6 heures. A prendre de préférence avant les repas. Maintenir la thérapie au moins 5 jours. Dans les infections graves, les prises peuvent être doublées. **ENFANTS:** de poids inférieur à 5 kg (11 livres): 250 mg par jour; de poids supérieur à 5 kg (11 livres) mais inférieur à 40 kg (85 livres): 50 mg/kg par jour. La dose quotidienne totale doit être divisée en prises égales administrées aux 6 heures. **POSOLOGIE PARENTERALE:** Consulter le dépliant de conditions d'emploi. **PRESENTATION: ORBÉNINE:** gélules (noir et orange) à 250 mg et à 500 mg. ORBÉNINE liquide: 125 mg/ml. ORBÉNINE injectable: 250 mg, 500 mg ou 2000 mg de chlorure de pénicilline à la c. à the (5ml) après reconstitution. ORBÉNINE injectable: 250 mg, 500 mg ou 2000 mg de chlorure de pénicilline. Renseignements supplémentaires et bibliographie fournis sur demande.

Faites parvenir le bon de commande suivant aux
Laboratoires Ayerst, C.P. 6115, Succursale A, Montréal,
Canada et vous recevrez à titre gracieux, une reproduction
de l'illustration (érable à sucre) prête à encadrer

NOM _____

ADRESSE _____

Lettres moulées

ORBÉNINE,
PÉNICILLINE
QUI OFFRE
DAVANTAGE!



Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

Laboratoires Ayerst, division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal, C.P. 6115
Fabrication canadienne selon accord avec BEECHAM INC.

COURS INTENSIFS D'ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cours intensif d'épidémiologie organisé par le Département de médecine sociale et préventive de l'Université Laval en collaboration avec le Service des études épidémiologiques et la Direction de la formation du personnel du ministère des Affaires sociales du Québec, a eu lieu du 5 au 8 mai 1975 sur le campus de l'Université Laval, Québec.

Ses objectifs: Permettre aux participants de se familiariser avec les méthodes et techniques de l'épidémiologie et des biostatistiques et d'appliquer ces connaissances à des problèmes importants de santé publique, en particulier dans le domaine des maladies chroniques. Méthodes pédagogiques: exposés courts, discussion, solution de problèmes.

anthologie

GÉNÉALOGIE ET PETITE HISTOIRE

Gabriel NADEAU

Note du rédacteur :

Le docteur Gabriel Nadeau, ancien directeur du Sanatorium de l'État à Rutland, Mass., s'est, depuis ses études médicales faites à l'Université de Montréal, intéressé passionnément à l'histoire médicale canadienne.

Le nombre de ses travaux parus dans *L'Union Médicale du Canada* dépasse la vingtaine.

Certaines de ses recherches historiques médicales sont actuellement difficiles à retracer dans des revues américaines ou canadiennes. Aussi est-ce avec plaisir que nous reproduisons un de ses textes présenté devant les membres de la Société généalogique canadienne (in *Mémoires de la Soc. généalogique c.f.*, tome I, n° 2, février 1944). Le docteur Gabriel Nadeau nous a généreusement accordé l'autorisation de reproduire son mémoire très documenté et toujours d'actualité; le révérend Père Julien Déziel, o.f.m., président de la Société généalogique canadienne-française nous a également permis de faire connaître à nos lecteurs ce mémoire du docteur Gabriel Nadeau.

E.D.

L'HÉRÉDITÉ EN FONCTION DE LA GÉNÉALOGIE

François Porché a raconté dans ses impressions de voyage intitulées *Transformations du monde* comment, marchant un jour dans les rues de Québec, écoutant les gens, regardant les visages, il s'était cru dans sa Charente¹. Depuis Porché, et avant lui, d'autres Français, en venant

1. *L'Observateur de Ruffec* (journal de la Charente), 10 nov. 1929. Reproduit dans *la Presse* du 7 déc. 1929.

CONGRÈS CONJOINT DE L'ASSOCIATION DES OBSTÉTRICIENS ET GYNÉCOLOGUES DU QUÉBEC ET DE L'AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

Le congrès de l'Association des obstétriciens et gynécologues de la province de Québec, conjointement avec le District I de l'American College of Obstetricians and Gynecologists, aura lieu à l'hôtel Reine Elizabeth de Montréal, les 9, 10 et 11 octobre 1975.

Le programme comprendra des cours postgradués d'immunologie, de périnatalogie et d'endocrinologie, des symposiums sur la médecine d'État et sur le cancer du sein.

Pour renseignements: s'adresser au docteur Jacques Lorrain, président du congrès, 12245, rue Grenet, Montréal. Téléphone: (514) 334-8122.

chez nous, se sont retrouvés chez eux. Cependant il y aura bientôt deux siècles que, pour notre race, les apports français ont cessé. Qu'est-ce alors qui fait persister chez les Canadiens français les visages de France? Qu'est-ce qui fait se perpétuer chez un peuple les traits généraux d'un autre peuple? C'est l'hérédité. C'est cette force cachée qui garde les hommes dans un même moule et les fait ressembler, au physique et souvent au moral, à ceux qui les ont engendrés. Cette force du dedans résiste sans cesse aux forces du dehors et ne leur cède qu'insensiblement. Au milieu externe, cadre géographique et ambiance sociale, qui exerce sur un peuple, pour le modifier, son action continue, s'oppose, d'une manière non moins continue, un autre milieu, interne celui-là, où se retrouve la somme des qualités du sang et des traits acquis de la race.

«L'hérédité gouverne le monde. Les vivants agissent, mais en eux les morts parlent et les font ce qu'ils sont.»² Les pères se continuent dans leurs fils et il semble qu'un cordon ombilical invisible relie toujours les mères à leurs enfants et transportent d'elles à eux le contrecoup de leur tempérament, de leurs émotions et de leurs passions. L'homme est donc un omnibus qui traîne après lui tous ses ancêtres, comme une remorque; et son âme, un palimpseste où des écritures successives, à demi effacées, peuvent se relire à l'infini³.

L'hérédité est un fait général qui se retrouve chez tous les êtres vivants. Ses lois, bien définies chez les plantes et les animaux, n'ont pas encore reçu toutes leurs vérifications dans l'espèce humaine. C'est qu'il n'est pas facile d'expérimenter sur l'homme. Trop de facteurs nouveaux, comme la personnalité, le libre arbitre, interviennent pour fausser les expériences et nuire à l'interprétation des résultats. On peut résumer en quelques lignes les acquisitions de la génétique humaine. À la conception, plusieurs des caractères des générateurs sont transmis au produit engendré; il en résulte une similitude qui porte non seulement sur la morphologie extérieure, mais sur les caractères pathologiques,

2. Docteur Apert, *L'Hérédité morbide*.

3. "All scions, says Sir Osbert Sitwell, have a tail. A scion's tail, Sir Osbert explains, is the life of his ancestors, who spread out behind him like a peacock's fan, and whose influence is present "in every gesture and look, in every decision he takes." (*Time*, 15 mai 1944, 99. Critique du livre *Left Hand, Right Hand* de sir Osbert Sitwell).

et même, jusqu'à un certain point, sur les qualités intellectuelles et morales ⁴.

L'HÉRÉDITÉ ET LA GÉNÉALOGIE

Nous n'avons pas à étudier l'hérédité dans ses théories et dans ses lois; mais plutôt à la considérer en fonction de la généalogie. La généalogie apporte au chercheur du laboratoire, comme au médecin qui se trouve en présence d'une maladie héréditaire, une aide indispensable; pas la généalogie entendue au point de vue de l'historien, car le savant et le médecin étudient les ascendances et les descendances pour un objet particulier. Mais les recherches que le savant et le médecin font tous les deux sont quand même, malgré un but différent, essentiellement des recherches généalogiques.

Les faits de l'hérédité sont de deux ordres: ceux que montre l'observation et ceux qu'une recherche généalogique appropriée met à jour. Que faut-il entendre par recherche appropriée? C'est celle qui établit la transmission de certains caractères se présentant dans une descendance ⁵; celle qui montre que ces caractères sont véritablement héréditaires et non pas transitoires, dus, par exemple, à une influence du milieu ou à une variation accidentelle. Car un individu peut acquérir, au cours de son existence, des caractères à lui qu'il ne tient pas des autres et ne transmettra pas à d'autres. Un examen attentif des générateurs immédiats ne suffit pas à établir ou à faire rejeter la certitude d'une transmission héréditaire. Car certains caractères peuvent sauter une génération. Il faut dans chaque cas pousser les recherches et, en remontant en arrière, tâcher de retracer les caractères que l'on étudie chez des générateurs plus éloignés.

Nous pouvons, sans entrer dans le dédale scientifique des divers modes, diviser simplement les transmissions en transmissions directes et en transmissions en zig-zag. Pour les transmissions directes, prenons comme exemple la syphilis et ses tares et citons le cas d'Alphonse Daudet. Le délicieux auteur des *Lettres de mon moulin* contracta cette maladie dans sa jeunesse et la transmit à son fils Léon, qui s'en vanta toute sa vie. Léon Daudet a raconté lui-même cette histoire dans son livre *L'Hérédité*. Le fils de Léon, Philippe, fut un taré, un épileptique, qui causa des embêtements non seulement à sa famille mais à la France entière ⁶. Quant aux transmissions en zig-zag, le meilleur exemple qu'on puisse en donner est celui de l'hémophilie familiale. Cette maladie se transmet presque uniquement aux garçons par hérédité matriarcale; c'est-à-dire que les descendants mâles souffrent de la maladie, mais ne la transmettent pas, tandis que les femmes la transmettent mais sans en être elles-mêmes atteintes ⁷.

4. Libert, *Précis de pathologie générale*, 1. On a publié chez nous quelques travaux sur l'hérédité. M. Jacques Rousseau, par exemple, qui prépare en ce moment un livre sur ce sujet, et qui a fait paraître dans *L'Œil* du 15 mai 1944 (15-16) un article sur *L'hérédité et l'homme*. Sur l'eugénisme, voir *Les tendances eugénistes au Canada* du P. Hervé Blais O.F.M. (Montréal, 1942, 199 pages).

5. Caractère en hérédité s'entend dans un sens très étendu, au propre comme au figuré.

6. Léon Daudet, *Quand vivait mon père* (Paris, 1940) 157, 158, 213, 295. Alphonse Daudet mourut d'ataxie locomotrice comme Henri Heine, le peintre Manet, le romancier anglais George Meredith et l'un de nos meilleurs penseurs canadiens-français.

7. Sur l'hémophilie on peut consulter Williamson et Birch, *A Case of Hemophilia, with Genealogical Chart* dans *Medical Clinics of North America* (1927); Lukowski, *Five Generations of Hemophilia; A Supplement of the Knowledge of Hereditary Tendency to Bleeding* dans *Journal of Heredity* (1927) et Gun, *Haemophilia in the Royal Caste* dans *Eugenic Review* (1937).

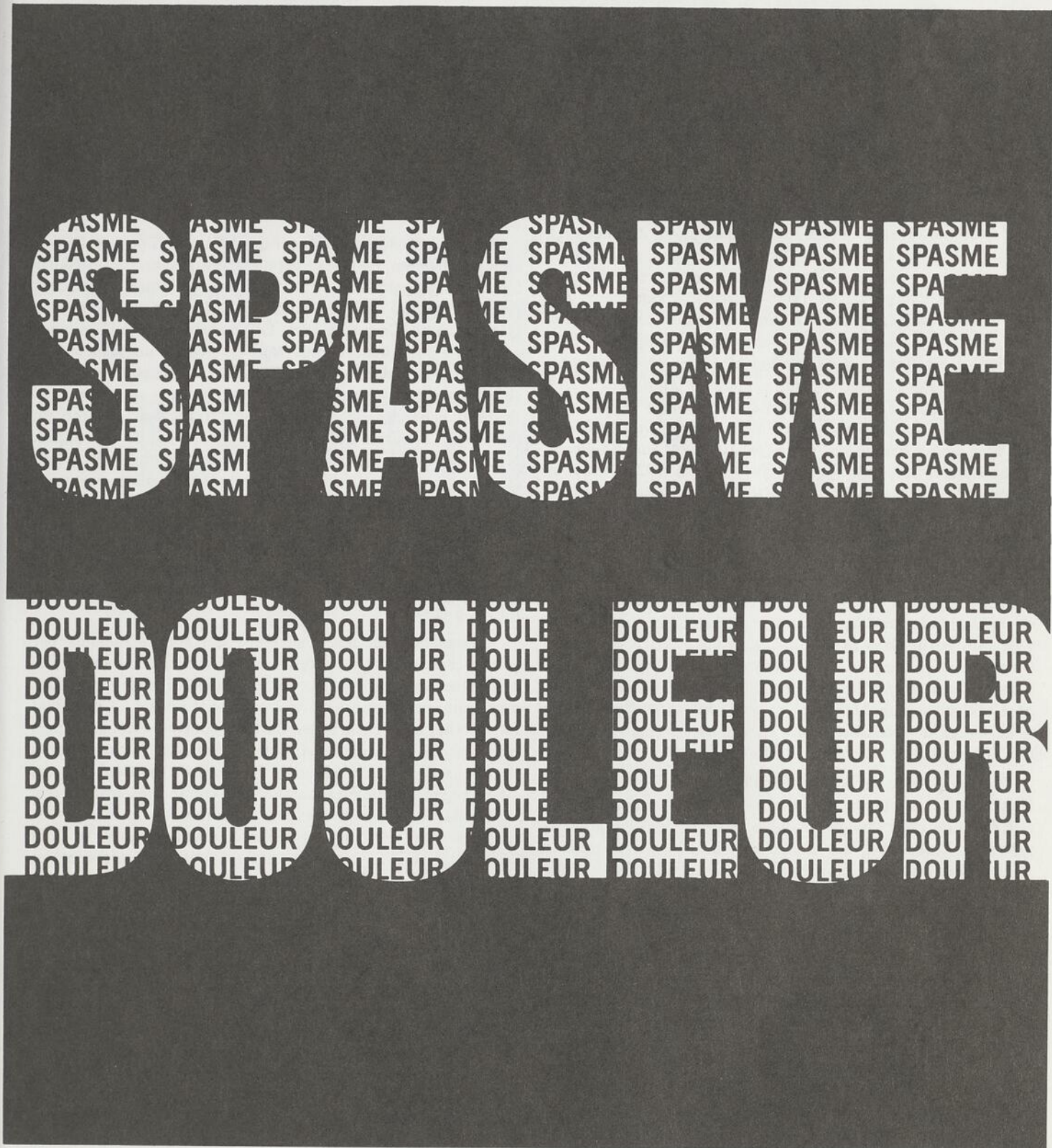
Parce que le savant et le médecin se placent à un point de vue tout spécial, les compilations ordinaires de généalogie, pour ne pas être tout à fait inutiles, ne sont pas d'un grand secours dans les études sur l'hérédité. La plupart du temps, le savant et le médecin doivent se faire généalogistes et établir eux-mêmes les filiations que nécessitent leurs recherches. Revenons à l'hémophilie qui a deux formes, simple et héréditaire, et supposons qu'un médecin se trouve en présence d'un malade souffrant de cette maladie. S'agit-il de l'affection simple ou de l'autre? Ce n'est qu'après avoir fouillé les antécédents directs et collatéraux du malade jusqu'à la troisième génération qu'il pourra en décider. Et pour cela il ne devra pas se contenter d'un questionnaire fait à peu près; il lui faudra dresser une table généalogique exacte qui indiquera les hémophiles masculins, les hémophilifères féminins et les générateurs indemnes ⁸.

On voit tout de suite que, dans une maladie comme l'hémophilie par exemple, la généalogie de la famille du malade, à supposer qu'elle existât au préalable, n'eût pas été d'un grand secours. Et cela est vrai de la plupart des autres maladies héréditaires; car on ne trouve guère de renseignements de nature médicale dans les généalogies. Certaines tares héréditaires peuvent très bien s'étudier à la lumière de l'histoire, les tares qu'ont présentées quelques familles souveraines, certaines familles de la noblesse. C'est que ces familles sont mieux connues et que leurs archives font souvent partie des archives de la nation. Le docteur V. Galippe a écrit un ouvrage sur *L'hérédité des stigmates de dégénérescence et les familles souveraines*; Augustin Cabanès a étudié le prognathisme mandibulaire des Habsbourg; il existe plusieurs travaux sur l'hémophilie de la famille royale d'Espagne. La vie des écrivains est plus exposée aux regards du public et partant plus facile à scruter. Pour cette raison, quelques-uns ont été l'objet d'études médico-littéraires importantes où le rôle de l'hérédité est dûment mis en valeur. Jean-Jacques Rousseau, par exemple. Citons sur lui *La Jeunesse et la famille de J. J. Rousseau* d'Eugène Ritter, *La Parenté de J. J. Rousseau* du même auteur, *La Maladie de Jean-Jacques Rousseau* du docteur S. Elosu. Guy de Maupassant, mort fou: sur lui mentionnons l'ouvrage des docteurs Voivenel et Lagriffe, *Sous le signe de la P.G.* Jonathan Swift: sur ce fou lucide, le livre de P.-M. Simon: *Swift; Étude psychologique et littéraire suivie d'un essai sur les médecins de Gil Blas*. Et combien d'autres auteurs sur qui des travaux semblables ont été publiés! Quelques-uns ont soupçonné le rôle que l'hérédité a joué dans leur vie. Francisque Sarcey était myope, comme son père, et il a raconté avec beaucoup d'esprit ce que cette infirmité héréditaire lui avait fait souffrir ⁹. Ce que nous venons de dire des écrivains s'applique aux artistes et pour la même raison.

Les observations de famille, si elles sont livrées au public, doivent forcément garder un certain anonymat dans leur texte; et cela, à cause de la nature de la maladie rapportée et du secret professionnel qui lie le médecin. Il existe toutefois plusieurs observations où les noms de famille sont révélés. Citons-en trois ou quatre. Mme A.-W.

8. Inutile de dire que l'importance de l'hérédité est reconnue en médecine, surtout l'hérédité pathologique. Dans nos hôpitaux, toute histoire de malade comporte un questionnaire sur les antécédents familiaux.

9. Sarcey, *Souvenirs de jeunesse* (8e éd., Paris, 1895), 2, 3, 255-256. « Ah! la myopie! la myopie! personne ne saura jamais ce qu'elle m'a coûté de désespoir et de larmes! » L'hérédité chez les écrivains et les artistes n'a pas été étudiée qu'au point de vue des tares, mais de l'intelligence aussi et des qualités de l'âme. Pour l'hérédité de l'intelligence chez Mme de Staël, Brahms, Darwin, Chénier, voir Binet-Sanglé, *Le Haras humain*, 83 ss.



Robaxial®

Myo-Résolutif/Analgésique

Chaque comprimé contient :

Méthocarbamol 400.0 mg
Acide acétylsalicylique (5 gr.) . . 325.0 mg

Robaxial® C1/4

Myo-Résolutif/Analgésique

Chaque comprimé contient :

Méthocarbamol 400.0 mg
Acide acétylsalicylique (5 gr.) . . 325.0 mg
Phosphate de codéine (¼ gr.) . . 16.2 mg

Robaxial® C1/8

Myo-Résolutif/Analgésique

Chaque comprimé contient :

Méthocarbamol 400.0 mg
Acide acétylsalicylique (5 gr.) . . 325.0 mg
Phosphate de codéine (⅛ gr.) . . 8.1 mg

A·H·ROBINS

La Compagnie A. H. Robins du Canada, Ltée
Montréal, Québec

Pour informations complètes quant à la prescription,
consulter la documentation sur ce produit ou le Compendium.

Finlayson, *The Dack Family; A Study in Hereditary Lack of Emotional Control* (1916); A.-D. Stapleford, *Early History of the Judkins Family*, dans *Lancet Clinic* (1912); B.-S. Bramwell: *The Andersons of Peterhead*, dans *Eugenic Review* (1937); G.-W.-T. Farish: *A Medical Biography of the Bond-Farish Family*, dans le *Canadian Medical Association Journal* (1930).

Nous croyons en avoir assez dit pour montrer l'importance des recherches généalogiques dans les études sur l'hérédité, qu'il s'agisse de l'hérédité en général ou de l'hérédité pathologique¹⁰. Le sujet d'ailleurs n'est pas nouveau et l'hérédité en fonction de la généalogie a été étudiée bien avant aujourd'hui. Qu'on nous permette, pour ceux qui désireraient pousser plus loin cette enquête, de citer sans commentaire quelques travaux parus au cours des dernières années. C.-E. Jones, *A Genealogical Study of Population*, parue dans *Publications of the American Statistical Association* en 1918; R. Renard, *Les Lois ordinales en hérédité mendélienne: loi d'aïnesse et loi d'alternance; étude critique de la valeur scientifique des généalogies pathologiques*, parue dans le *Journal médical français* en 1926; Clay et Wilcox, *Five Generations of An Inferior Family*, parue dans le *Journal of Heredity* en 1927; M. Kässbacher, *Genealogical Methods as the Basis of Research in Human Heredity*, parue dans *Human Biology* en 1930; L.-H. Snyder, *Modern Analysis of Human Pedegrees*, parue dans *Eugenic News* en 1934; P. Viard, *Les Auxiliaires indispensables du médecin de famille; le dossier familial; les fiches individuelles*, parue dans la *Vie médicale* en 1937; B.-S. Burks, *Objectivity of Report in Family Studies of Heredity*, parue dans le *Journal of Heredity* en 1939 et W.-C.-A., *The Need of Looking among Members of a Family for Equivalents of A Hereditary Disease*, dans *American Journal of Digestive Diseases and Nutrition* en 1941.

Toutes ces études concernent l'hérédité en général. Sur l'hérédité pathologique, un nombre infini de travaux pourrait être cité pour chaque maladie. Citons-en deux pour la syphilis: J. Audrain, *Sur divers aspects de la descendance en cas de syphilis ancestrale insoupçonnée (30 observations familiales)*, dans le *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie* en 1921 et C. Pope, *Hereditary Syphilis Travel through Four Generations; Case Report*, dans le *Kentucky Medical Journal* en 1925. Et trois pour les maladies mentales: M. Lamunière, *L'Hérédité directe chez nos aliénés* en 1909; H.-W. White, *The Investigation of 25 Pedegrees of Insane Persons*, dans *Archives of Neurology and Psychiatry from the Pathological Laboratory of the London County Asylums* en 1914 et J.-C. Wootton, *The Investigation of A Number of Family Histories of Patients in Cane Hill Asylum*, *Ibid.*, la même année.

PROBLÈMES D'HÉRÉDITÉ DANS LA RACE CANADIENNE-FRANÇAISE

Nous voulons maintenant appliquer ce qui précède à la généalogie canadienne-française. Dans les notes qui suivent, nous espérons montrer d'abord qu'il y a chez nous des problèmes d'hérédité que seuls des travaux de généalogie poussés dans un sens spécial peuvent résoudre; ensuite, que nos travaux de généalogie, tels qu'on les conçoit,

10. Les recherches généalogiques doivent être rigoureusement exactes. L'histoire le demande; mais les études sur l'hérédité l'exigent. Autrement, on peut être amené, en hérédité pathologique surtout, à des erreurs regrettables. A ce propos voir le docteur Naegeli-Akerblom, *Quelques résultats des preuves historiques employées par les auteurs traitant de l'hérédité*, 2e éd., Genève, 1905 (cité par Cabanès, *Le mal héréditaire*, I, 36).

peuvent, malgré la parcimonie de leurs renseignements, être d'une certaine utilité dans les recherches sur l'hérédité¹¹. Ces notes concernent l'hérédité générale et l'hérédité pathologique, ou des maladies. Elles ne sont qu'un canevas. Telles quelles, elles suffiront à poser les problèmes à résoudre et à en faire entrevoir les solutions.

PROBLÈMES D'HÉRÉDITÉ GÉNÉRALE

La persistance du type racial.

La race canadienne-française est latine. Il y a eu cependant, à diverses époques, depuis trois siècles, des apports nordiques: anglo-saxon, germanique, celtique. Quelques Anglais ont été amenés dans la Colonie sous le régime français; à la Conquête, des Écossais se sont établis chez nous; quelques années plus tard ce furent des Allemands et ensuite des Irlandais¹². Notre fond latin peut lui-même se décomposer historiquement en plusieurs groupements. D'abord ceux des diverses provinces françaises, ensuite un très léger semis d'Italiens, d'Espagnols et de Portugais. Nous avons dit historiquement, parce qu'une résolution ethnologique de ce fond est presque impossible par suite du long mélange des éléments qui le composent et de leur similitude originelle. Les descendants des vrais Normands sont peut-être les seuls qui n'aient pas tout-à-fait perdu leur identité. Il faut admettre enfin, pour être complet, la présence dans le peuple canadien-français de quelques familles métissées.

Tenons-nous-en aux Canadiens qui sont allemands par leur ascendance. Un Grothé, un Ebacher, un Barthell ne ressemble aucunement aux petits bruns, si nombreux chez nous, qui proviennent de notre fond français. Cependant les Grothé, les Ebacher, les Barthell sont au Canada depuis plus d'un siècle et demi, et, depuis plus d'un siècle et demi, ils épousent des Canadiennes françaises. En dépit de ces alliances, des caractères secondaires comme les traits de la figure, la couleur des cheveux, la forme de la tête persistent chez eux. Prenons les Spénard, allemands aussi et dont l'ancêtre arriva au pays un siècle avant les Grothé et les autres. Dans certaines branches de cette famille, on retrouve encore les « gros traits carrés » qui rappellent l'origine du premier Spennert. La race et ses caractères résistent donc longtemps à l'influence du milieu et des alliances. Voici ce qu'écrivait, il y a quelques années, Joseph-Edmond Roy des Brunswick et de quelques-uns de leurs descendants: « Plusieurs de ces familles allemandes ont fini par se mêler si intimement à la population canadienne qu'elles ont perdu même le souvenir de leur origine. Que l'on aille donc dire, par exemple, aux familles Frédéric et Olivier de ces régions [de la Seigneurie de Lauzon] qu'elles ne sont pas de sang français, et pourtant les Frédéric, dont plusieurs ont bien conservé le type teuton, sont de Hesse Darmstad, et les Olivier descendent en réalité du Wenler qui épousa une sœur du curé Griault »¹³.

Est-ce qu'une généalogie compilée consciencieusement ne pourrait pas noter la persistance de ces caractères secon-

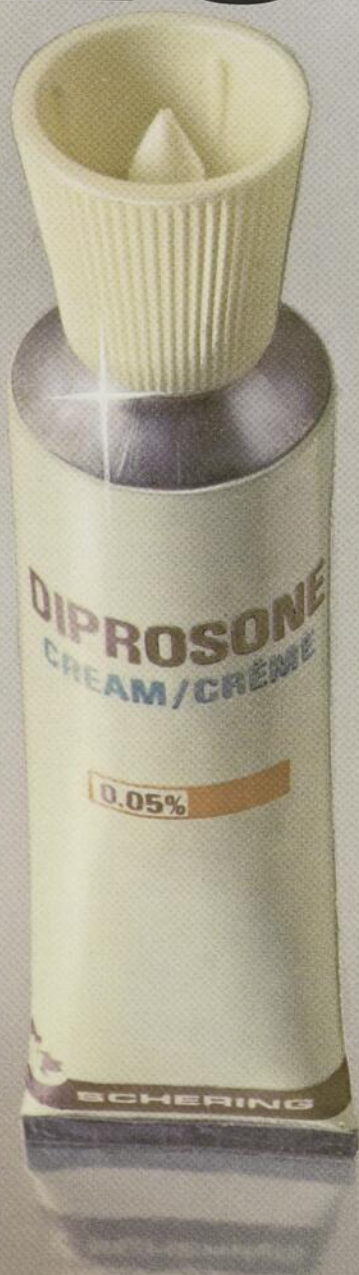
11. Par généalogies nous entendons des travaux complets et non ces squelettes de généalogies comme en ont produits Forgues, Beaumont, De Jordy et quelques autres.

12. Sur la composition ethnologique du peuple canadien-français, on peut consulter James-M. Le Moine, *Etude ethnographique des éléments qui constituent la population canadienne. Origine de la population canadienne dans les Mémoires de la Société royale du Canada*, 1902, I, 15, et *Etude ethnographique des éléments qui constituent la population de la province de Québec*, *ibid.*, 1892, I, 17. Aussi du même, *The Scot in New France; An Ethnological Study*, Québec, 1881, 83 pages.

13. *Histoire de la Seigneurie de Lauzon*, III, 161. Les italiques sont de nous.

95.8%

TOUTE UNE
PREUVE



Lancement de Diprosone[®]

(dipropionate de bétaméthasone 0,05%)

Nouveau stéroïde topique ayant réussi à procurer un effet thérapeutique dans 95.8%** des cas au cours de cinq années d'essais cliniques, chez des malades traités deux fois par jour sans pansement occlusif. Toute une preuve de son efficacité dans le traitement du psoriasis et d'autres dermatoses justiciables d'une corticothérapie.

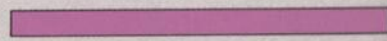
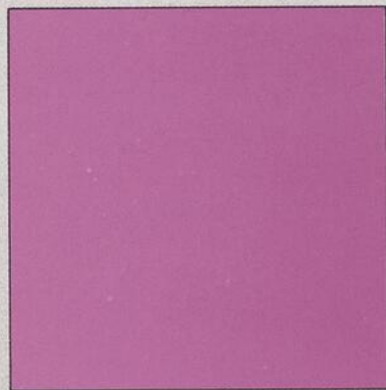
**1309 malades souffrant de psoriasis et d'autres dermatoses allergiques et inflammatoires ont été traités b.i.d. sans pansement occlusif. Le traitement a été poursuivi jusqu'à l'obtention d'une "guérison" clinique ou, dans la majorité des cas de l'étude, pendant une période de trois semaines. 14

95.8%
d'effet
thérapeutique

81.1% de "guérisons"
cliniques ou de nettes
améliorations (1062
malades)

14.7% d'améliorations
légères ou moyennes
(192 malades)

Pas d'amélioration dans
seulement 4.2% des cas
(55 malades)



- Action soutenue qui permet une application b.i.d. ou moins fréquente.
- Agit rapidement pour soulager les symptômes.
- Excellente tolérance locale.
- Pratiquement pas d'absorption systémique⁴.
- Excellent effet thérapeutique sans pansement occlusif.
- Une seule concentration à faible dose.

La DIPROSONE (0,05%) (dipropionate de bétaméthasone) est un stéroïde topique. Chimiquement, la DIPROSONE est du dipropionate-17, 21 de bétaméthasone. INDICATIONS ET EMPLOIS CLINIQUES: La crème DIPROSONE est douée d'actions anti-inflammatoire, anti-prurigineuse et anti-allergique dans le traitement local des dermatoses justiciables d'une corticothérapie. CONTRE-INDICATIONS: Les corticostéroïdes topiques sont contre-indiqués en présence de vaccine, de varicelle, de tuberculose de la peau, d'herpès simplex, d'infection fongique et virale. Une hypersensibilité à tout ingrédient de la crème DIPROSONE constitue aussi une contre-indication à son emploi. MISE EN GARDE: L'innocuité des corticostéroïdes topiques en période de grossesse ou de lactation n'a pas été établie. Par conséquent, si la crème DIPROSONE est envisagée comme traitement en de tels cas, on devra peser les avantages thérapeutiques anticipés contre les risques possibles du traitement pour le fœtus ou le nourrisson. Ce médicament ne doit pas être employé dans les yeux ni dans la région péri-oculaire, l'excipient n'étant pas préparé pour usage ophtalmique. PRECAUTIONS: En présence d'une infection bactérienne ou fongique, ou si une telle infection menace de se produire, on doit prescrire un traitement antimicrobien approprié. L'emploi de corticostéroïdes topiques chez des malades souffrant de dermatite de stase et d'autres affections de la peau

provenant d'un défaut de circulation doit faire l'objet de précautions appropriées. L'emploi prolongé de préparations à base de corticostéroïdes peut provoquer des vergetures ou une atrophie de la peau ou des tissus sous-cutanés. RÉACTIONS ANORMALES: On a signalé les réactions anormales suivantes qui se sont produites localement à la suite de l'emploi de corticostéroïdes topiques: sensations de brûlures, démangeaisons, irritation, sécheresse de la peau, folliculite, hypertrichose, éruptions du genre acné, hypopigmentation, infection secondaire, vergetures et atrophie de la peau. POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI: Appliquer une quantité suffisante de crème DIPROSONE pour recouvrir complètement la région affectée. Masser légèrement pour faire pénétrer entièrement la crème dans la peau. La fréquence usuelle d'application est de deux fois par jour. Pour certains malades, on peut réussir un traitement d'entretien avec des applications moins fréquentes. FORME POSOLOGIQUE OU PRÉSENTATION: Tubes de 20 grammes.

1 Fredriksson, T., et Gip, L., Suède. Étude sur la pommade titrée à 0,05% de dipropionate de bétaméthasone chez 100 malades atteints de diverses formes de dermatoses justiciables d'une corticothérapie. Présentée au congrès international de dermatologie tenu à Venise en Italie au mois de mai 1972. 2 Fredriksson, T., et Gip, L., Suède. Étude à double insu, avec sélection aléatoire, sur la crème titrée à 0,05% et 0,1% de dipropionate de bétaméthasone comparée à une crème de valérate de bétaméthasone titrée à 0,1%, chez 60 malades souffrant de psoriasis. Présentée au congrès international de dermatologie tenu à Venise en Italie au mois de mai 1972. 3 Viegas, A., Brésil. Evaluation d'un nouveau corticoïde synthétique, le dipropionate de bétaméthasone, en présence de dermatite de contact et de névrodermite. A *Folha Medica*, 66(3) 549-552, mars 1973. 4 Archives de recherches médicales, Schering Corporation, États-Unis.

Documentation complète sur demande à
Schering Corporation Limited, Pointe Claire,
Québec, H9R 1B4.

*Marque déposée.

MEMBRE
ACIM

Un peu de
Diprosone fait
grand bien

SCHERING

dares qui distinguent une race d'une autre et souligner ainsi la continuité du type racial? Il ne s'agit pas de demander au généalogiste, ici comme ailleurs, de faire de l'anthropologie et de l'ethnographie, de mesurer des têtes, des angles faciaux. Il n'est pas nécessaire non plus qu'il se mette à décrire tous les membres d'une famille. Quelques têtes de file, quelques chefs de branches suffiront. Et où ces détails se trouveront-ils? Pas dans les greffes, pas dans les registres de l'état civil; mais dans la mémoire des vieillards, dans les photographies de familles, dans les journaux, dans l'observation minutieuse des vivants. C'est ici qu'une généalogie illustrée tiendra lieu de bien des descriptions, de bien des renseignements écrits¹⁴.

La persistance du type familial.

Il est un autre fait de l'hérédité qu'une généalogie illustrée démontre clairement: c'est la persistance du type familial dans les traits de la figure, la forme du visage, la stature. Les enfants ressemblent à leur parents. Cela est vrai, mais c'est vite dit. C'est quand on feuillette une histoire de famille illustrée et, qu'en suivant les descendances, on regarde en même temps les portraits, qu'on est frappé de la vérité de cet axiome. Prenons la *Famille Canac-Marquis* du P. Charland et regardons ensemble quelques photographies. Pas celles qui font vis-à-vis à la page 128, parce que de ces trois frères deux portent des barbes et des moustaches inopportunes qui nous empêchent de faire une bonne lecture des physionomies. Mais, à la page 144, voilà les portraits de deux Marquis qui n'ont pas besoin d'être étiquetés. Ces deux hommes sont non seulement de la même famille, mais proches parents. Et voyez, à la page 192, comme les traits du père se retrouvent bien exactement sur le visage de ses trois fils.

Souvent des ressemblances familiales se retracent dans des branches séparées depuis longtemps, des branches qui ont été soumises à l'influence de milieux différents et d'alliances étrangères. Les Trudeau de la Louisiane descendent de François Trudeau qui laissa le Canada aux environs de 1700. Or aujourd'hui, à une distance de deux siècles et demi, on constate entre les Trudeau louisianais et les Trudeau canadiens des ressemblances de physionomie. Prenons un exemple. Dans l'*Autobiography* du docteur Edward-Livingston Trudeau se trouve une photographie qui nous le montre en trois-quarts¹⁵. Dans l'*Union médicale* de juin 1937 s'en trouve une, en trois-quart aussi, du docteur Joseph-M.-Raphaël Trudeau. N'y a-t-il pas une ressemblance frappante entre ces deux hommes? Le front, le regard, le nez, le menton sont les mêmes. Cependant le premier est de la branche louisianaise des Trudeau, l'autre, de la branche canadienne.

La persistance de certains caractères individuels.

a) La taille. La taille, comme du reste la couleur des cheveux, la forme du nez, la conformation de la tête, est un caractère secondaire bien capricieux dans sa transmission. Tous les jours cependant, on constate qu'il y a des familles où les grandes tailles prédominent; tandis qu'il y en a d'autres où l'on est surtout de petite stature. Les Français sont en général de taille moyenne. Les Canadiens français ressemblent-ils, sous ce rapport, à leurs cousins de France? Il y a quelques années, des mensurations furent

14. Il est regrettable qu'on n'ait pas soin, dans la plupart des familles, d'indiquer au dos des portraits les noms de ceux qu'ils représentent et la date où ils ont été pris.
15. Trudeau, *An Autobiography*, New York, 1916.

faites sur la population de l'île d'Orléans dans le but de comparer les tailles canadiennes aux tailles françaises¹⁶. Il semblerait qu'il eût fallu étendre à d'autres régions de la Province cette étude avant d'en tirer des conclusions.

Occupons-nous pour le moment de quelques familles à haute taille. Le premier Trudeau qui vint au pays, Etienne, était grand de stature. « M. Trudeau, grand, fort et résolu garçon », écrit Dollier de Casson¹⁷. Quelle est aujourd'hui la taille moyenne des descendants d'Etienne Trudeau? Certes, il y en a qui sont de petite et de moyenne taille; mais la haute stature et la belle prestance semblent être de règle dans cette famille. Cette particularité se retrouve chez les Trudeau de la Louisiane comme chez ceux du Canada¹⁸. Même si la mensuration de tous les Trudeau actuellement vivants nous amenait à des conclusions contraires, une étude sur l'hérédité trouverait son compte à cette démonstration. La variation d'un caractère secondaire serait démontrée.

Est-ce trop demander à celui qui entreprend une généalogie que de nous donner, ici et là, des indications sur les tailles? Quelques chercheurs reconnaissent l'importance de ces détails et n'hésitent pas à les noter dans leurs travaux. M. Pierre-Georges Roy, par exemple, dans la *Famille Le Comte Dupré*. Ainsi il écrit de Louis-Antoine Dupré: « On le surnomma le *grand Dupré* à cause de sa haute taille¹⁹. Jacques de Gaspé, dans la *Famille Chouinard*, décrit en ces mots Ephrem Chouinard: « Bel homme, bel esprit, physionomie agréable et imposante, maintien noble. »²⁰ Et le P. Charland, dans la *Famille Canac-Marquis*, appelle Oscar Roy « un grand type » comme son frère John.²¹ Ces sortes de notes n'encombrent pas les généalogies et fournissent des indications précieuses à ceux qui étudient la persistance des caractères familiaux.

Nos vieilles chroniques contiennent des renseignements sur la taille, la force musculaire et autres particularités qui peuvent aider ici les généalogistes. Le *Journal des Jésuites*, les *Relations*, les mémoires, les archives peuvent être consultés avec profit²². Nous avons relevé des centaines de références dans des vieux textes où il est question de taille. Disons un mot des signalements ou descriptions de personnes, qui sont si utiles pour l'étude qui nous occupe. En voici cinq pris au hasard. Celui de l'historien Garneau: « Taille 5 pieds 5 pouces, anglais, âgé de 22 ans, cheveux châtain, front haut, sourcils et yeux châtain, nez moyen, menton rond, visage oval, teint brun. »²³ Celui du sieur Cazeau ou Cassino: « Le susdit Cazeau ou Cassino est âgé d'environ 30 à 40 ans, a près de six pieds de hauteur, les dents bonnes, le teint clair, les cheveux courts, frisés, et de couleur roussâtre, et un peu gros. »²⁴ Ceux d'Antoine

16. H.-L. Shapiro, *The French Population of Canada* dans *Natural History*, vol. XXXII, juillet-août 1932, 341-355. Sir William-H. Hingston, dans *The Climate of Canada and Its Relations to Life and Health* (Montréal, 1884), a fait une étude comparative des tailles canadiennes. Binet-Sanglé, *op. cit.*, parle d'un Canadien du nom de Malouet qui mesurait 6 pieds, 11 pouces et de son fils qui mesurait 6 pieds, 6 pouces (p. 61).

17. *Mémoires de la Société historique de Montréal. Histoire du Montréal*, 168.

18. Le docteur Joseph-M.-Raphaël Trudeau, dont nous avons parlé plus haut, était grand de taille. « Grand, nerveux, ferme, parlant peu. » (*Union médicale*, juin 1937, 599).

19. *La Famille Le Comte Dupré*, Lévis, 1941, 52.

20. *Famille Chouinard; Histoire et généalogie*, Québec, 1921, 157.

21. *La Famille Canac-Marquis et familles alliées*, Québec, 1918, 244.

22. Le *Journal des Jésuites* (p. 153) parle du « grand Jean » Boudart. Disons ici que même si on voulait soutenir que tous les caractères secondaires comme la taille, la forme de la tête, la force musculaire n'ont rien à faire avec l'hérédité, il faudrait encore avoir recours à la généalogie pour le démontrer.

23. Massicotte, *Miettes d'histoire canadienne*, Montréal, 1922, 116.

24. *Bulletin des rech. hist.*, 1941, 205. Ce Cazeau, qui était de France, est-il venu chez nous?

Tarras, Canadien des Trois-Rivières qui fut guillotiné sous la Terreur: « Taille de cinq pieds cinq pouces six lignes, Cheveux noirs, Sourcils châtain épais, Visage oval, point de petite vérole, Front dégagé, carré, Yeux bleus, Nez droit ordre, Bouche moyenne, Menton rond, relevé, Barbe brune, Signes: une grande cicatrice de L'oeuil jusqu'au bas de la joue et une autre à la lèvre supérieure. » Et son nouveau signalement vingt-quatre heures plus tard: « Taille cinq pieds six pouces, cheveux & sourcils bruns, les yeux gris bleu, le nez aquilain, la bouche moyenne, visage oval marqué d'une cicatrice à la joue droite. »²⁵ Celui d'un nommé Le Chevalier en 1726: « Le nommé Le Chevalier âgé d'environ vingt huit ans, de moyenne taille, cheveux châtins, brun de visage les yeux ronds et un peu égarés, le nez long. »²⁶ Voici enfin le portrait d'un homme de lettres, Antoine Gérin-Lajoie, par un de ses confrères, L.-M. Darveau: « Au physique, Gérin-Lajoie n'est pas un géant. Sa physionomie et toute sa personne n'annoncent pas l'homme que ses succès littéraires vous font imaginer. Sa taille est petite mais assez bien prise. Il a les cheveux et les favoris bruns, et une moustache bien fournie orne sa lèvre. Traits sinon réguliers, du moins portant le cachet d'une bonhomie charmante; figure pleine et calme, regard doux, limpide et serein, voix tendre et sympathique, tout chez cet homme dénote une bonté innée. Ses traits sont imprégnés de bienveillance. »²⁷

Avant de terminer ce chapitre, disons que l'étude des noms patronymiques présente quelquefois un grand intérêt. Gardons-nous, il est vrai, de faire de l'onomastique de fantaisie, comme jadis le docteur Dionne. Tout de même, les noms patronymiques ont une signification qu'il ne faut pas dédaigner de rechercher. Ils marquèrent souvent à l'origine un caractère physique distinctif. Ainsi les Legrand, les Petit, les Courteau devaient avoir des tailles qui les distinguaient de leurs concitoyens. Que feu M. Legrand, sulpicien, était bien nommé! Nous connaissons aussi deux abbés Petit qui ne sont pas grands du tout²⁸.

b) La tête. On a essayé de diviser l'humanité au point de vue craniologique et la craniométrie et la céphalométrie sont devenues des branches capitales de l'anthropologie. Nous n'entrerons pas ici dans des développements qui susciteraient peut-être des polémiques. Disons simplement que les crânes se divisent en brachycéphales et en dolichocéphales, c'est-à-dire en têtes arrondies et en têtes allongées²⁹. Il ne faut pas s'attendre à trouver des renseignements sur la tête dans les généalogies canadiennes, non plus que dans les biographies. Nous n'en connaissons qu'un seul et il concerne le docteur E.-Persillier Lachapelle. En 1913, le rédacteur de la *Clinique*, le docteur François de Martigny, écrivait qu'il était d'origine périgourdine, grand de taille et qu'il avait un crâne dolichocéphale³⁰.

c) La force musculaire. La force musculaire est-elle héréditaire? C'est une question peut-être sans importance pour la généalogie comme pour les études sur l'hérédité. Il suffit cependant de lire quelques biographies d'hommes forts, de lutteurs, d'athlètes pour voir que, très souvent, la force musculaire et le développement du corps sont des qualités qui se transmettent d'une génération à l'autre.

25. *Nova Francia*, II (1927) 215.

26. *Bull. rech. hist.*, 1916, 250. Voir aussi le signalement d'un « Quidam » à *Ibid.*, 1925, 516.

27. *Bull. rech. hist.*, 1924, 322.

28. En 1927, un nommé Testevide décédait à Saint-Jean-de-Dieu. Est-ce qu'un tel nom ne prédispose pas un homme au cabanon?

29. Jean Finot, *Le Préjugé des races*, Paris, 1905, 18, 98 ss.

30. *La Clinique*, janvier 1913, III, 376.

Quel est le rôle de l'hérédité ici? Comment départager, pour la force musculaire comme pour la taille, la couleur de la peau, la longueur de la vie, les influences du milieu, climat, alimentation, genre de vie, des influences de l'hérédité? C'est une tâche impossible. Sir William Hingston, qui fit des études comparées sur la taille et la force musculaire chez les Canadiens français, les Anglais, les Écossais et les Irlandais du Canada, y voit surtout l'influence du climat³¹. Le climat n'explique pas tout, à notre avis. Quoi qu'il en soit, il est bon de prendre des notes sur la force musculaire lorsqu'on interroge les gens sur leur famille. C'est ce qu'a pensé la Société d'histoire régionale de Rimouski en inscrivant au Guide de ses enquêteurs la question suivante: « La santé; la force physique; le courage; l'alimentation (le menu des repas), etc. »³²

d) La longévité. Si l'hérédité a quelque chose à faire avec la longévité, les généalogies sont les ouvrages auxquels il faut se référer pour étudier cette question. Ici encore, il faut disposer du milieu et de plusieurs autres facteurs comme l'hygiène, avant de mettre sur le compte de l'hérédité la prolongation de l'existence. Cependant, toutes choses égales d'ailleurs, la qualité de nos organes, au départ de la vie, règle la longueur de notre course ici-bas. Et cette qualité de nos organes nous vient de nos ancêtres. Il y a des familles où l'on vit plus longtemps; il y en a d'autres où l'on part de bonne heure. Les exemples ne manquent pas; il s'en trouve dans tous les dictionnaires généalogiques.

L'hérédité des caractères psychiques

Voici un terrain sur lequel il est périlleux de s'aventurer: il y a tant de facteurs, à part l'hérédité, qui entrent en cause. Qu'est-ce qui donne du talent, du génie à un homme? Ce talent, ce génie, un homme peut-il le transmettre à ses fils? Que de problèmes ardu soulevés par ces questions! Il est facile de trouver, dans plusieurs de nos familles des exemples de continuité dans les dons de l'intelligence, dans les qualités supérieures de l'âme, de persistance dans les postes de commande occupés. Mais qu'est-ce qui a produit ces dons? Quelle part l'hérédité y a-t-elle joué, quelle part, le milieu social et économique, l'avancement de la race, l'opportunité entendue au sens anglo-saxon du mot? Le sociologue, tout comme celui qui s'occupe de l'hérédité, trouve bien du profit à lire quelques-unes de nos généalogies, celles qu'a écrites M. Pierre-Georges Roy, par exemple. Il voit, à part la transmission indéniable des dons et des qualités, l'élévation de certaines familles, leur capillarisation sociale, leur terminaison en pyramide. Des familles finissent haut, mais par une pointe, en s'éteignant. D'autres ne s'élèvent guère. Comme certaines plantes, elles se répandent en surface et couvrent tout. Bien des familles sont déjà éteintes, ou en voie de l'être, chez nous; tandis que d'autres, poussées dans un terroir différent, se sont tellement multipliées que le généalogiste, perdu dans ce maquis, ne sait plus se reconnaître. Le chercheur qui a été aux prises avec la généalogie des Tremblay par exemple ne nous contredira pas ici.

L'hérédité des dons, celle du tempérament, celle des prédispositions: autant d'aspects du même problème sur lesquels nous pourrions citer de nombreux exemples. Pour la musique, prenons la famille des Pelletier, qui a fourni des musiciens remarquables. Citons Wilfrid Pelletier de New York, le chanoine Joseph-Romuald Pelletier de Québec et la descendance de Romain-Octave Pelletier qui comprend

31. Hingston, *op. cit.*, 233-238.

32. *Bulletin des Sociétés historiques canadiennes-françaises*, 1942, 15. Cet excellent questionnaire devrait être plus étendu et porter sur les points que nous soulevons dans cette étude.

GLUCOPHAGE

Nouveau médicament antidiabétique oral

Romain, le docteur Frédéric et les fils de ce dernier. Pour la musique encore, les Paquin qui ont fourni Zénon Paquin, Joseph-Emile, Paul-Emile, Marie-Thérèse et Sylvio. Et les Roy qui ont produit des chefs d'orchestre, des compositeurs, des pianistes : Alphonse-Philéas, Léo, Berthe. Pour l'histoire, continuons avec les Roy. Citons, par exemple, Joseph-Edmond, son frère Pierre-Georges, les deux fils de ce dernier, Antoine et Léon. Pour l'histoire encore et la littérature, citons les Garneau. D'abord la famille de l'historien François-Xavier, son fils Alfred, poète, le fils de ce dernier, Hector, historien comme son grand-père. Et d'une autre branche, le poète Saint-Denys Garneau³³.

Chez quelques Canadiens célèbres, l'hérédité a joué un rôle primordial. Comment dédaigner, dans une étude sur Henri Bourassa, ce qu'il tient des Papineau et des Bourassa ? Dans une étude sur Chiniquy, ce qu'il tient de son ancêtre, le traître de 1759 et de 1775 ? Dans une étude sur Louis Dantin, ce qu'il tient de trois races qui se sont mêlées en lui ?

Problèmes spéciaux de la génétique.

a) L'influence de la consanguinité. L'Église catholique a toujours défendu les mariages consanguins. Les problèmes découlant de la consanguinité des générateurs, et qui occupent si fort les chercheurs dans d'autres pays, ne se posent donc pas chez nous.

b) Frères et sœurs utérins. Voilà un beau sujet d'enquête : les ressemblances et les dissemblances entre enfants nés d'une même mère mais d'un père différent, et les transmissions matriarcales. Ce sont des carrières parfois bien intéressantes à suivre que celle de frères utérins chez lesquels se manifestent deux ensembles de prédispositions, les unes de nature semblable et maternelles, les autres de nature contraire et paternelles.

c) Les naissances multiples. Quand Mme Dionne accoucha de ses cinq filles, quelques curieux se demandèrent si, dans la famille du père ou dans celle de la mère, les naissances de ce genre avaient été fréquentes. C'est que l'hérédité semble avoir quelque chose à faire ici. Les naissances jumelles se rencontrent plus souvent dans certaines familles que dans d'autres. On a voulu voir dans ces naissances, dans leur chiffre comme dans leur fréquence, un simple problème de biologie. Chez les animaux, le nombre des petits varie, pour chaque naissance, en sens inverse du rang qu'un animal occupe dans l'échelle de son règne. Chez les animaux inférieurs, les naissances sont toujours multiples ; chez les animaux plus développés, comme le cheval, elles tendent vers l'unité. On a assimilé, sous ce rapport, les êtres humains aux animaux et prétendu que, plus on descend dans l'échelle sociale, plus les accouchements multiples sont nombreux. L'observation infirme cette théorie trop facile. En tout cas, on voit le rôle que la généalogie joue ici : elle est le contrôle ultime de toute théorie qu'on voudra imaginer sur les accouchements multiples.

Cette question des naissances multiples soulève un autre problème qui intéresse l'hérédité. C'est celui de la ressemblance de ces enfants nés ensemble. On sait, en effet, que

33. Dans la famille du docteur Hubert Larue tout le monde était notaire. Le docteur se demandait souvent, en plaisantant, si l'hérédité y avait quelque chose à faire et comment il se faisait, qu'il eût, lui, dérogé à cette habitude.

Classification:

Le GLUCOPHAGE (chlorhydrate de Metformine) est un antidiabétique oral de la famille des biguanides.

Pharmacologie:

Le GLUCOPHAGE est rapidement absorbé et excrété. Le produit n'est pas métabolisé et est excrété inchangé dans les urines. Le GLUCOPHAGE abaisse la glycémie du diabétique mais non celle de l'homme normal. Contrairement aux sulfonylurées, l'hypoglycémie n'a jamais été rapportée à la posologie normale chez le diabétique traité au GLUCOPHAGE seul. Selon l'opinion la plus répandue le GLUCOPHAGE favorise l'utilisation du glucose périphérique et exerce son activité par l'intermédiaire de l'insuline. Ainsi le GLUCOPHAGE améliore le coefficient K d'assimilation glucidique et le coefficient d'efficacité insulinique.

Le GLUCOPHAGE entraîne chez le diabétique obèse hyperinsulinémique une tendance très nette à la normalisation de la sécrétion d'insuline parallèle à celle de la glycémie.

Expérimentalement, le GLUCOPHAGE n'exerce, en dehors de ses activités métaboliques propres, aucune action notable sur l'organisme.

Contrairement aux sulfonylurées, le GLUCOPHAGE ne stimule pas la sécrétion pancréatique d'insuline.

Indications:

- 1) Diabète adulte, stable, sans complications et non cétosique, ne pouvant être contrôlé par la diète seule.
- 2) Le GLUCOPHAGE est particulièrement indiqué chez le diabétique obèse, car en plus de son action spécifique sur le diabète lui-même, il entraîne fréquemment une baisse importante de poids chez ces patients.
- 3) Le GLUCOPHAGE peut être administré seul ou associé aux sulfonylurées, dans les cas d'échecs primaires ou secondaires à un traitement aux sulfonylurées utilisées seules. L'usage conjugué du GLUCOPHAGE et d'une sulfonylurée peut s'avérer particulièrement efficace chez les diabétiques âgés qui n'auraient pas obtenu les résultats désirés de l'un ou de l'autre médicament utilisé séparément. Ce traitement conjugué représente dans certains cas une alternative au traitement à l'insuline. Les deux médicaments agissent probablement en synergie, la sulfonylurée stimulant la libération d'insuline des cellules bêta du pancréas et le GLUCOPHAGE potentialisant son action sur les tissus périphériques.
- 4) Adjuvant de l'insuline: dans certains cas le GLUCOPHAGE peut permettre de supprimer l'insuline. Souvent l'addition du GLUCOPHAGE au traitement permet de réduire les doses d'insuline, particulièrement dans les cas qui sont mal stabilisés avec l'insuline seule.

Utilisation clinique:

Le GLUCOPHAGE est utilisé à travers le monde depuis 1957. De très nombreuses études cliniques révèlent que le GLUCOPHAGE se caractérise comme suit:

Il ne cause pas d'hypoglycémie lorsqu'utilisé seul chez le diabétique. Il favorise la perte de poids chez l'obèse et cet effet n'est pas relié à la posologie et n'est pas la manifestation d'une propriété anorexiant du médicament.

Il conserve son activité durant des traitements à long terme.

L'acidose lactique n'a jamais été rapportée avec le GLUCOPHAGE.

Effets secondaires:

Goût métallique dans la bouche, gêne épigastrique, nausées et vomissements.

La diarrhée et des éruptions cutanées ont été rarement rapportées. Aucune réaction toxique grave n'a été rapportée.

Précautions:

En cas de vomissements: cesser temporairement le traitement et reprendre en instituant une posologie progressive. Utiliser avec prudence chez les patients souffrant de maladie d'Addison et chez les patients qui tolèrent mal l'alcool et les sédatifs.

Comme avec tous les autres hypoglycémifiants oraux, on recommande des examens périodiques du patient incluant l'hémogramme, les fonctions hépatiques et ophtalmiques afin de prévenir ou de minimiser les complications à court ou à long terme.

Discontinuer le traitement en présence d'élévation importante de la lactacidémie.

Contre-indications:

Le GLUCOPHAGE, utilisé seul, est contre-indiqué en présence de diabète cétosique, juvénile, insulinooprive. Le GLUCOPHAGE est contre-indiqué dans les cas d'acidose grave, de coma, et de diabète très instable. Durant les périodes graves de stress telles que: infections graves, traumatismes, opérations chirurgicales, etc., un changement temporaire à l'insuline est recommandé. Le GLUCOPHAGE est contre-indiqué durant la grossesse, dans les cas de jaunisse, de maladies hépatiques et rénales graves. Le GLUCOPHAGE est contre-indiqué en présence de complications pré-existantes particulières au diabète telles que: la rétinopathie, la névropathie, la néphropathie et les états de diabète latent ou conditions pré-diabétiques.

Posologie et administration:

Le GLUCOPHAGE est administré par voie orale. La posologie quotidienne usuelle est de 0.5 gramme trois fois par jour mais peut varier de 0.5 gramme à 3 ou 4 grammes par jour. Le médicament est mieux toléré lorsqu'il est administré aux repas. Selon les résultats obtenus, il peut être nécessaire d'augmenter la dose (dans les limites indiquées ci-haut); cette augmentation doit être graduelle sur une période de 10 jours afin de prévenir les troubles gastro-intestinaux.

Présentation:

Comprimé blanc, rond, convexe, sécable, identifié "Franca". Chaque comprimé contient 0.5 gm de chlorhydrate de Metformine. Flacons de 100 et 500 comprimés.

très souvent les jumeaux se ressemblent au physique et au moral et mènent des existences parallèles³⁴.

Il n'y a pas encore eu de frères siamois chez nous. Nous ne parlerons donc pas de cette sorte de jumeaux.

PROBLÈME D'HÉRÉDITÉ PATHOLOGIQUE

Dans l'hérédité pathologique, trois groupes de faits intéressent le savant et le médecin : ceux qui se rapportent à la transmission des maladies, ceux qui se rapportent à la transmission de prédispositions morbides, ceux enfin qui se rapportent à la transmission d'une immunité plus ou moins solide vis-à-vis telle ou telle affection. On sait que nombre de maladies sont héréditaires. C'est quand il s'agit de préciser dans quelles limites et dans quelles conditions que la tâche devient plus difficile³⁵. Comme ces notes n'ont pas pour objet l'hérédité pathologique en elle-même, nous ne nous attarderons pas à en définir les diverses formes, ni à en expliquer les rouages compliqués.

L'hérédité syphilitique.

Nous ne mentionnons l'hérédité syphilitique que pour toucher à deux problèmes de notre histoire : celui des Filles du Roi et celui du Mal de la Baie Saint-Paul. On va voir que la généalogie apporte à ces deux questions un argument inattendu.

On a porté contre un groupe de femmes qui furent envoyées au Canada sous le régime français l'accusation d'avoir été des prostituées, des filles tirées des maisons closes de Paris. Admettons pour le moment le bien fondé de cette calomnie. Si des prostituées sont venues chez nous, elles étaient en grand nombre syphilitiques. Car c'est un fait reconnu par tous ceux qui s'occupent de syphiligraphie que le nombre des avariées est toujours très grand chez les femmes de mauvaise vie. Il l'est aujourd'hui, malgré les progrès de la lutte antivénéérienne ; il l'était encore plus dans un siècle où l'on ne connaissait pas tous les dangers de cette maladie et où le traitement n'en avait pas encore été découvert. Considérons maintenant la descendance des mères atteintes de syphilis. Quand l'infection de la mère est antérieure au début de la grossesse, l'enfant a toutes les chances d'être contaminé. Les dangers de contamination diminuent avec l'ancienneté de l'infection. « Fournier donne les chiffres suivants pour 90 grossesses survenues dans la première année de l'infection syphilitique : 50 se sont terminées par avortement ou expulsion d'enfants morts, 38 ont abouti à la naissance d'enfants qui ont succombé très rapidement, deux seulement ont donné des enfants qui ont survécu. À mesure que la syphilis maternelle est de date plus ancienne, les chances de contamination de l'enfant diminuent, et aussi la gravité de la contamination : au lieu d'aboutir à la mort du fœtus dans les premiers mois, ces syphilis de date ancienne permettront l'évolution normale d'une grossesse qui se terminera par la naissance d'un enfant porteur de lésions syphilitiques ; parfois même l'enfant naîtra sain en apparence, et la maladie ne se révélera chez lui que quelques semaines après la naissance, ou même tardivement, à l'âge de 10, ou même de 15 et 20 ans, par des lésions de type tertiaire (hérédo-syphilis tardive)³⁶ ».

34. On peut consulter sur cette question Anderson et Scheidemann, *A Study of Triplets, Including Theories of Their Possible Genetic Relationships*, Worcester, 1933; J. Cannac, *Etude sur la trigémellité*, Paris, 1927 et J. Sanders, *Similarities in Triplets: A Contribution to the Knowledge of Heredity in Triplets* dans le *Journal of Heredity* en 1932 (225-234).

35. Libert, *op. cit.*, 20.

36. Libert, *op. cit.*, 59.

Si alors il est venu des femmes syphilitiques au Canada et qui ont fondé des foyers, la descendance de ces femmes va nous donner des preuves de leur infection. Or qu'on prenne Tanguay et qu'on vérifie. On verra chez toutes ces filles du Roi une descendance nombreuse et saine. On n'y trouvera aucune de ces descendances si caractéristiques des femmes avariées, où les naissances prématurées, les fausses couches sont si fréquentes, où les enfants mourant peu de temps après la naissance sont si nombreux. Les mères ne pouvaient pas non plus souffrir d'une infection très ancienne, car elles étaient très jeunes. Admettons tout de même que la maladie fût vieille et que les enfants soient tous nés à terme et viables. Ces enfants seront alors des héredo-syphilitiques et leur descendance, s'ils se rendent au mariage, sera aussi contaminée. Reprenons Tanguay et suivons les descendances de ces Filles du Roi jusqu'à la troisième génération et plus loin. On trouve, à la deuxième et à la troisième génération, des familles aussi nombreuses et aussi saines qu'à la première. Il faut donc rejeter la possibilité d'une immigration de femmes atteintes de syphilis au Canada sous le régime français et, parce qu'il faut rejeter cette immigration, il faut nier « l'importation » de prostituées chez nous³⁷.

L'argumentation est la même pour le Mal de la Baie Saint-Paul. On ne s'entend pas encore aujourd'hui sur la nature de cette maladie qui se répandit comme une épidémie, il y a un siècle et demi. On l'appela de divers noms dès son apparition : syphilis, yaws, mal de chicot (Jourdan). Le *Dictionnaire des sciences médicales* lui a consacré plusieurs pages³⁸. Était-ce bien de la syphilis, comme un grand nombre l'a prétendu ? Si la Baie Saint-Paul et toute la région avoisinante ont été contaminées à haute dose, nous allons pouvoir constater les résultats de cette infection dans la descendance de ceux qui furent frappés. Comme nous aurions dû pouvoir le faire pour les Filles du Roi. Existe-t-il un ouvrage dans lequel cette vérification puisse se faire ? Pas encore. Tant qu'une *généalogie complète* des comtés de Charlevoix et Saguenay n'aura pas été compilée, cette vérification est impossible et le diagnostic définitif du Mal de la Baie doit être différé.

L'hérédité tuberculeuse.

On a cru longtemps — chez le peuple on y croit encore — à la transmission héréditaire de la tuberculose. Cette hérédité n'existe pas. Il y a des familles où la tuberculose semble être un bien qu'on se transmet en héritage de père en fils. Cette transmission cependant se fait par contagion ; c'est-à-dire que les enfants naissent sains, mais sont infectés après la naissance par les contacts incessants avec les microbes qui se trouvent dans le milieu familial. Nous avons au Canada de ces familles où l'infection tuberculeuse se retrace d'une génération à l'autre : les Nelson, les Carrier, pour n'en citer que deux. Le docteur Ulysse Forget de Warren, Rhode Island, un fervent de la généalogie et des études médico-historiques, a suivi jusqu'à 1800 la branche tuberculeuse d'une famille. S'il n'y a pas héré-

37. Nous étendons le nom de Filles du Roi à toutes les filles qui furent envoyées ici pour être mariées. Sur ce sujet voir en particulier Joseph-Edmond Roy, *Le Baron de Lahontan*, Lévis, 1903, 163 ss.; Berneval [le P. Archange Godbout, O.F.M.], *Le Contingent de filles de 1639 dans le Bull. rech. hist.*, 1939, 1-15; *Les Contingents de filles à marier de 1649-1653*, *Ibid.*, 1939, 257-270; *Les Filles venues au Canada de 1654 à 1657*, *Ibid.*, 1940, 338-350; *Les Filles venues au Canada de 1658 à 1661*, *Ibid.*, 1941, 96-115. Sur l'immigration française au Canada en général, voir C.-M. Goethe, *Immigration into New France* paru dans la revue *Eugenics*, vol. III, 1930, 83-87.

38. Au vol. XXX. Il s'agit du dictionnaire publié en 60 volumes à Paris de 1812 à 1822.

SCHERING

Etrafon^{*†}



Antidépresseur/Neuroleptique

(perphénazine N.F. et chlorhydrate d'amitriptyline U.S.P.)

Monographie sur demande adressée à:

Schering Corporation Limited,
Pointe Claire, Québec H9R 1B4

MEMBRE

ACIM

*marque déposée

dité de bacille, y aurait-il hérédité de terrain ? Peut-être. En tout cas, si l'hérédité n'est pas concernée ici, la généalogie l'est, car elle peut venir en aide à l'historien de la médecine canadienne. Pour celui qui s'intéresse à l'histoire de la tuberculose sous le régime français, il n'y a pas d'ouvrage plus utile à consulter que le *Dictionnaire de Tanguay*. On y meurt tous, dans certaines familles, aux alentours de la vingtaine ; et il n'est pas besoin d'être grand clerc pour faire un diagnostic rétrospectif. Diagnostic probable, si l'on veut ; mais c'est souvent tout ce dont il faut se contenter en histoire³⁹.

L'hérédité des maladies mentales.

Certaines maladies mentales sont héréditaires. Le rôle que joue ici l'hérédité est reconnu depuis longtemps et, chaque jour, le médecin est consulté sur les dangers que peut comporter un mariage projeté. Nos généalogies contiennent peu de renseignements sur les fous qui ont existé dans certaines familles. En général, on ne mentionne même pas leur existence ; et cela se comprend. Une généalogie est presque toujours un monument élevé à la gloire d'une famille par un membre de cette famille. Les fous et les « brebis galeuses » sont donc esquivés. On peut glaner quelques petits renseignements ici et là, cependant. L'endroit où un homme meurt nous dit souvent à mots couverts de quoi il est mort. Ainsi nous notons dans *la Famille Wasbroad* de M. Gérard Malchelosse que Sébastien Wasbroad est décédé à Saint-Jean-de-Dieu le 9 août 1889 ; il devait être fou alors.

L'hérédité alcoolique.

En 1934, M. Pierre-Georges Roy disait à M. Robert Rumilly : « Je suis arrivé à attacher une grande importance à l'atavisme, dont je constate des manifestations persistantes. Ainsi des documents irrécusables permettent d'affirmer que les membres d'une famille déterminée sont ivrognes de père en fils pendant des générations. On trouve une note du gouverneur sur l'ancêtre : « Intelligent mais adonné à la boisson ». Et on retrouve la même note, dans des circonstances analogues, sur les petits-enfants et arrière-petits-enfants »⁴⁰. M. Roy n'a pas voulu citer de noms. Soyons aussi discret que lui et contentons-nous de mentionner Justin McCarthy, dont il a parlé ailleurs. Justin était le fils de Jeremiah McCarthy, arpenteur, mort ivrogne en 1825. Le père de Jérémie était aussi un alcoolique. Pour revenir à Justin, « il avait dans les veines la passion qui avait tué son grand-père et son père, et, à l'âge de trente ans, il était déjà devenu une ruine complète, un *tramp* qui, tous les soirs, couchait dans le ruisseau qui borde la route. On ne sait pas même où Justin McCarthy termina sa triste existence »⁴¹.

L'hérédité cancéreuse.

« Les facteurs qui conduisent au cancer sont multiples. L'hérédité en est un. Si d'autres peuvent aboutir à la cancé-

risation cela ne permet pas d'éliminer l'hérédité dans le cas où elle est manifestement en cause »⁴². Le médecin que l'on consulte pour une tumeur suspecte interroge le malade pour savoir s'il y a dans sa famille des cas de cancer. Cette fois encore, le médecin fait de la généalogie comme M. Jourdain faisait de la prose : sans le savoir.

Les cas de tumeurs, bénignes et malignes, abondent dans notre histoire. Les descriptions les plus complètes se trouvent dans les relations de miracles, comme ceux de Sainte Anne de Beaupré, du Frère Didace, de Mgr de Laubervière, de Marguerite Bourgeoys. La femme du lord évêque Mountain souffrait de cancer. Mgr Paul-Eugène Roy en mourut. Antonin Dessane aussi et que d'autres.

L'hérédité diabétique.

Le diabète est souvent héréditaire, et, pour cette maladie comme pour le cancer, il faut s'enquérir des antécédents familiaux. Le docteur M. Labbé a fait ressortir le rôle que joue l'hérédité dans cette affection dans une étude parue en 1931 dans le *Bulletin de l'Académie de médecine* de Paris et intitulée *Le Facteur héréditaire dans le diabète*. Quant à l'importance de la généalogie dans l'étude de cette maladie, elle a été démontrée en 1933 par Pincus et White dans un travail paru dans *l'American Journal of Medical Sciences* et qui avait pour titre *On the Inheritance of Diabetes ; An Analysis of 675 Family Histories*.

Quelques diabétiques de notre histoire : Mgr Langevin, Achintre, le major Mallet, Ferdinand Gagnon, Mercier, Laterrière.

Les diathèses familiales.

Ce mot de diathèse est tombé en désuétude. On ne peut nier cependant qu'il y ait dans certaines familles un tempérament morbide. Dans ces familles, on trouve une disposition, une tendance à souffrir des mêmes maladies, à mourir de la même manière. De notre temps, à l'Université, on disait que les Archambault de Joliette mouraient tous subitement. Les trois frères Harper, tous prêtres et fils de Louis Harper, moururent de mort subite⁴³. Chez d'autres familles, c'est le rhumatisme ou l'obésité qui fait partie de l'héritage. Mais ici comme ailleurs, il faut tenir compte des habitudes communes, du genre de vie, du milieu, tous facteurs qui n'ont rien à faire avec les prédispositions héréditaires.

La surdi-mutité.

Voilà encore une infirmité qui est souvent transmise d'une génération à l'autre ou en « sautant » une génération. Ceux qui s'occupent de surdi-mutité font des recherches généalogiques pour chaque cas qu'ils soignent. Est-ce que ceux qui font de la généalogie ne pourraient pas indiquer les sourds-muets qu'ils rencontrent au cours de leurs travaux ?

39. Ce qui est vrai de la tuberculose l'est aussi de la mortalité infantile.

40. Rumilly, *Chefs de file*, 229.

41. *Bull. rech. hist.*, 1943, 180.

42. Charles Oberling, *Le Problème du cancer*, Montréal, 1942, 149.

43. *Bull. rech. hist.*, 1925, 22. L'un se noya. Est-ce à la suite d'une crise cardiaque ? Probablement, puisque M. Roy dit que les trois frères moururent subitement.

Les nævi.

Baroux a observé chez une famille flamande la persistance de nævi. Sur quarante et une personnes de cette famille, douze présentaient des nævi ou taches de vin à un endroit précis du corps ⁴⁴.

Voilà un autre renseignement qu'il est facile d'obtenir en questionnant les familles, qui n'encombre pas les généalogies et auquel personne ne peut trouver à redire. La transmission de ce stigmate est capricieuse. Elle n'en présente pas moins un problème intéressant pour celui qui s'occupe d'hérédité.

La polydactylie.

Nous avons placé les nævi et la polydactylie sous la rubrique de l'hérédité pathologique pour simplifier les classifications. La polydactylie est caractérisée par la présence de doigts en surnombre. Elle est généralement héréditaire.

CONCLUSION

Ces notes suffisent-elles à montrer les relations étroites qui existent entre l'hérédité et la généalogie? Nous le pensons. Ce sujet est rempli de chausse-trappes et il aurait gagné à être plus développé. Tel qu'il est, nous espérons que ce travail servira aux généalogistes en leur faisant élargir le champ de leurs enquêtes et approfondir leurs recherches. La généalogie rend déjà de grands services à l'histoire. Elle peut faire davantage en offrant à celui qui s'occupe de l'hérédité les données dont il a besoin pour ses travaux.

Rutland, Mass.

44. P. Baroux, *Les Stigmates héréditaires de la chevalerie* dans la *Revue scientifique* du 14 octobre 1911. Cité par Libert.

Dans le traitement du choc et de ses complications pulmonaires **Solu-Medrol** assez tôt, assez souvent, à doses pharmacologiques

Posologie et mode d'administration

Dans le traitement du choc sévère, la tendance actuelle en pratique médicale est de recourir à des doses massives (pharmacologiques) de corticostéroïdes. (L'activité anti-inflammatoire de 1 mg de Solu-Medrol équivaut à celle d'au moins 4 mg d'hydrocortisone).

Dans le choc sévère, la posologie recommandée de Solu-Medrol est de 30 mg/kg *stat*, pouvant être répétée quatre heures plus tard, si nécessaire.

Commencer le traitement en administrant le Solu-Medrol, par voie intraveineuse, sur une période d'au moins dix minutes. En général, la corticothérapie ne doit être poursuivie que jusqu'à ce que l'état du malade se soit stabilisé, d'habitude pas plus de 48 à 72 heures.

Le Solu-Medrol peut être administré en injection intraveineuse, en perfusion intraveineuse, ou en injection intramusculaire. La méthode préférée dans les cas d'urgence est l'injection intraveineuse.

Avertissement: Les précautions et contre-indications inhérentes à la corticothérapie par voie générale s'appliquent au Solu-Medrol. Cependant, employé dans des cas d'urgence ou des états apparentés au choc, il serait sage de mettre en parallèle, d'une part la possibilité de sauver la vie du malade et d'autre part les effets hormonaux défavorables du médicament. Dans le traitement du choc, le Solu-Medrol doit être considéré comme un adjuvant des traitements classiques tels que sérothérapie, etc. Bien que les réactions secondaires résultant de doses élevées données durant une corticothérapie à brève échéance soient rares, une ulcération gastrique peut survenir.

Présentation: Mix-O-Vials renfermant: Medrol (à l'état de succinate sodique de méthylprednisolone), 40 mg, 125 mg, 500 mg, ainsi que flacons de 1 g avec eau pour injection.

Références:

1. Wilson, J.W. (1972). *Surg., Gynec. & Obstet.* 134:675.
2. Janoff, A. (1964). *Shock*, p. 93
3. DeDuve, C. (1964). *Injury, Inflammation and Immunity*, p. 283.



738 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL
MARQUES DE COMMERCE:
SOLU-MEDROL, MIX-O-VIAL
CF 6996.3

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

Lorsque le choc
menace le poumon



Représentation abstraite du tissu pulmonaire

Solu-Medrol

aide à réduire
les lésions
pulmonaires
et à améliorer
les chances
de survie

- protège les membranes lysosomiques et cellulaires, empêchant ainsi la libération d'enzymes lysosomiques destructifs³
- protège les plaquettes, réduisant ainsi le risque d'une coagulation intravasculaire¹
- protège l'intégrité des leucocytes, contribuant ainsi à maintenir la structure pulmonaire¹

La détérioration de la fonction pulmonaire est souvent l'obstacle au rétablissement des malades en état de choc. Cette insuffisance pulmonaire se poursuit, malgré la normalisation de l'équilibre hémodynamique et la stabilisation apparente de l'épisode aigu.

Dans le choc prolongé, le manque d'oxygène au niveau des cellules produit des changements dans le mécanisme des échanges d'oxygène et de gaz carbonique. Ces changements du métabolisme cellulaire se traduisent finalement par un oedème interstitiel et une hémorragie périvasculaire.¹ Les leucocytes polynucléaires s'agrègent dans les capillaires et obstruent le lit vasculaire pulmonaire. A mesure que les cellules emprisonnées se désintègrent elles libèrent des lysosomes, organites intracellulaires qui renferment des enzymes protéolytiques.¹ Ces enzymes détruisent la cellule dont ils sont l'hôte puis lèsent ou détruisent les cellules voisines.² Le tissu lésé peut avoir de la difficulté à se régénérer, même si le malade en état de choc survit.

Utilisé conjointement avec les mesures thérapeutiques courantes, le Solu-Medrol exerce un effet protecteur sur le poumon et améliore les chances de survie.

UN PRODUIT
DE LA RECHERCHE
Upjohn
EN STÉROÏDES

Références:

1. Wilson, J.W. (1972). Surg., Gynec. & Obstet., 134:675.
2. Janoff, A. (1964). Shock, p. 93
3. DeDuve, C. (1964). Injury, inflammatory Immunity, p. 283.

Introduction

LA RECHERCHE À L'INRS-SANTÉ

L'Institut National de la Recherche Scientifique est une constituante de l'Université du Québec, spécialisée en recherche et en enseignement des 2^e et 3^e cycles. Il est composé de groupes et de centres multi-disciplinaires dont les activités dirigées sont orientées à l'intérieur de programmes vers des buts à la fois scientifiques et socio-économiques. L'un de ces centres œuvre dans les sciences de la santé: l'INRS-Santé. La direction scientifique et l'administration de ce centre sont situées à St-Jean-de-Dieu et bon nombre de ses chercheurs constitue le service de recherche de cet hôpital. Les crédits nécessaires au budget de base de l'INRS-Santé proviennent à la fois de l'INRS et de St-Jean-de-Dieu, donc des ministères de l'Éducation et des Affaires sociales du Québec. Par les subventions et les contrats de recherche qu'ils obtiennent d'organismes publics et privés, de fondations et d'industries, les chercheurs contribuent largement aux budgets de fonctionnement et d'investissement du centre.

Après avoir exposé brièvement la situation de l'INRS-Santé dans le système universitaire et hospitalier du Québec, il convient, pour mieux présenter le centre, de faire un court historique de l'équipe de ses membres. Celle-ci est née, en 1962, au département de pharmacologie de la faculté de médecine de l'Université de Montréal. Elle a grandi par la suite grâce aux services psychiatriques du ministère des Affaires sociales et a constitué les services de recherche du Centre hospitalier St-Jean-de-Dieu de Montréal et de l'hôpital St-Charles de Joliette. Ses chercheurs pharmacologues sont alors devenus « attachés de recherche » et ses chercheurs psychiatres, « professeurs de clinique » de l'Université de Montréal; ils ont depuis conservé des titres et des tâches d'enseignement à cette université, aux départements de pharmacologie et de psychiatrie de la faculté de médecine ainsi qu'à la faculté de pharmacie. En 1972, l'équipe entière, tout en conservant ses liens avec l'Université de Montréal et son rôle de recherche à St-Jean-de-Dieu et à St-Charles, s'associait au Centre de recherches en sciences de la Santé de l'INRS (C.R.E.S.S.) et formait ainsi l'INRS-Santé actuel.

L'INRS-Santé est engagé en recherche clinique faite chez le malade ou le volontaire sain. Ses recherches, comme l'enseignement et les services communautaires qu'offre le centre, sont orientées vers la médecine préventive et la thérapeutique, tant en pharmacologie et en toxicologie qu'en psychiatrie. Celles-ci sont appliquées et dirigées; elles sont, selon les projets en cause, bio-médicales ou médico-sociales.

Le centre a un intérêt tout particulier pour la méthodologie et les statistiques appliquées à la recherche clinique, expérimentale, épidémiologique et opérationnelle. C'est en tant que chercheurs en pharmacologie et en psychiatrie compétents en méthodologie et en statistiques que de nombreux membres de l'INRS-Santé collaborent avec divers milieux de recherche. Des projets conjoints existent avec l'U.Q.T.R. (éducation physique et pédiatrie), l'UQAM (psychologie), le C.H.U.L. (phar-

macologie), Ste-Justine (pédiatrie et pédopsychiatrie), le Allan Memorial (psychopharmacologie et psychiatrie), l'Institut de cardiologie de Montréal (pharmacologie) et de multiples cliniques chargées du traitement des toxicomanies.

Le laboratoire de biopharmaceutique et de toxicologie clinique et industrielle du centre, offrira bientôt ses services analytiques aux hôpitaux et aux industries du Québec. L'équipe de ces laboratoires est responsable du programme anti-doping des Jeux Olympiques de 1976.

L'INRS-Santé a l'intention de consolider les activités pour lesquelles il est déjà reconnu: il maintient donc trois programmes de recherche, en psychiatrie, en pharmacologie clinique et en biopharmaceutique clinique. Le centre, qui a toujours été intéressé à la médecine industrielle, se spécialise dans ce domaine en toxicologie industrielle qui devient son quatrième programme; celui-ci s'intègre bien à la vie scientifique du milieu et, tout en répondant à une priorité sociale, complète les travaux déjà en cours en biopharmaceutique et en pharmacologie. Pour chacun de ces quatre programmes, l'équipe du centre continuera et accentuera sa collaboration avec les chercheurs québécois. Cette équipe est jeune, mais elle a atteint l'âge adulte et elle entend remplir son rôle scientifique, universitaire et social.

Léon TÉTREAU, M.D.,

Directeur du Service de recherche associé de
l'hôpital St-Jean-de-Dieu

Directeur, INRS-Santé

SCHIZOPHRÉNIE ET CATÉCHOLAMINES

Guy CHOUINARD, M.Sc.¹

INTRODUCTION

A) Schizophrénie : problème majeur

La schizophrénie demeure un problème majeur tant par sa morbidité que par les sommes d'argent investies par l'État. En effet, 2% de la population aura au cours de sa vie un épisode de schizophrénie qui nécessitera une hospitalisation¹. Dans certains milieux sociaux (les ghettos urbains), cette prédiction s'élève jusqu'à 6%. Cette constatation est universelle et s'applique à toutes les nationalités. Aux États-Unis, on a estimé que les deux tiers des lits des hôpitaux psychiatriques et le quart de tous les lits d'hôpitaux étaient occupés par des malades schizophrènes.

Les dernières statistiques, publiées par le National Institute of Mental Health¹ sont les suivantes :

- 1) 180,000 malades schizophrènes hospitalisés dans les hôpitaux psychiatriques d'État (1969);
- 2) diminution de 31% de la population schizophrène hospitalisée entre les années 1962-1969;
- 3) en 1969, 474,000 admissions dans les hôpitaux pour schizophrénie.

Même si la médication actuelle s'est montrée une médication valable pour un grand nombre de schizophrènes, elle n'est pas en elle-même curative et ceci nous amène à chercher d'autres moyens thérapeutiques pour les malades schizophrènes.

B) Traitement actuel de la schizophrénie: symptomatique et non curatif

Le but du traitement de la schizophrénie est d'améliorer les symptômes du malade et de prévenir le développement des complications liées à la maladie. H.E. Lehman qui a introduit la chlorpromazine en Amérique du Nord considère le traitement actuel comme « psychostatique » et non comme antipsychotique. En autant que les complications liées à la schizophrénie (désintégration sociale) sont concernées, il ne semble pas que le traitement actuel ait été en mesure de les prévenir chez beaucoup de malades.

¹ Professeur, Institut national de la recherche scientifique, section santé, Hôpital St-Jean-de-Dieu.

Les effets secondaires à long terme des phénothiazines (dyskinésies tardives) sont maintenant un sujet de grande préoccupation pour les psychiatres et les psychopharmacologues. Leur importance est telle qu'elle incite à chercher d'autres méthodes de traitement et d'autres médicaments. L'incidence des dyskinésies tardives a été rapportée comme pouvant aller jusqu'à 20%. Dans son rapport sur les dyskinésies tardives, le collège américain de neuropsychopharmacologie estime que l'incidence est de 3-6% selon les catégories de schizophrénie². Dans un éditorial récent du journal de l'American Medical Association, on demandait de prescrire les neuroleptiques avec beaucoup de précautions.

C) Non-amélioration par le traitement conventionnel

Il y a un pourcentage assez important de malades schizophrènes qui ne répondent pas à la thérapie conventionnelle. L'expérience de Manfred Bleuler confirme ce fait. Selon lui, le nombre de rémissions permanentes et complètes n'est pas différent de ce qu'il était avant les neuroleptiques³.

Joseph H. Stephens a fait une revue de la littérature sur le pronostic dans la schizophrénie⁴. Si nous examinons les résultats de ces études, nous constatons qu'environ 60% de tous les malades furent considérés comme non améliorés quand le diagnostic était fait sur un concept strict de schizophrénie ou sur le concept du processus schizophrénique. Au contraire, si on considère l'autre catégorie de schizophrénie qui est appelée schizophrénie réactive ou non considérée comme processus schizophrénique, le pourcentage de non-amélioration est de 20%.

Les études d'Henri Ey à ce sujet sont intéressantes puisqu'il est possible de comparer les résultats obtenus avant les neuroleptiques et après les neuroleptiques⁵. Il s'agit de la population d'un même hôpital, donc d'une population plus homogène. Ses résultats indiquent que, avant 1954 (avant l'emploi des neuroleptiques) il y avait 30% de sorties de l'unité psychiatrique. Les décès étaient de 36% et l'état résiduel de la schizophrénie était estimé à 34%. Après 1954, la sortie était estimée à 67%, les décès à 9%, et l'état résiduel à 15.5%. L'auteur estime qu'avec tous les moyens thérapeutiques modernes, chimiothérapie

incluse, le taux d'évolution favorable est passé de 25% à 50%. Il considère que même, actuellement, 50% des malades schizophrènes de son hôpital ne répondent pas au traitement conventionnel. Il y a donc lieu de chercher d'autres médicaments qui pourraient aider ces malades réfractaires aux neuroleptiques actuels.

LA PSYCHOSE AMPHÉTAMINIQUE:
UN « MODÈLE » DE SCHIZOPHRÉNIE
RÔLE DES CATÉCHOLAMINES

Snyder a suggéré comme « modèle de schizophrénie » les psychoses aux amphétamines⁶. En effet, le tableau clinique des psychoses amphétaminiques est celui qui est le plus près de la schizophrénie. Contrairement à ce que certains auteurs ont pensé, les psychoses aux psychodysléptiques ne peuvent servir de « modèle » de schizophrénie. Hollister l'a démontré avec un observateur « aveugle » qui a différencié les enregistrements de schizophrènes aigus par rapport à ceux de sujets ayant pris du LSD, de la mescaline ou de la psilocybine⁷. Le modèle de schizophrénie par médiation des catécholamines est celui qui est le plus généralement accepté aujourd'hui. Ce modèle s'appuie sur les résultats suivants:

A) *Les médicaments qui induisent ou réactivent la schizophrénie augmentent la quantité ou l'action des catécholamines cérébrales.*

B) *D'autre part, tous les médicaments anti-psychotiques diminuent l'action des catécholamines cérébrales possiblement en bloquant les récepteurs.*

C) *Des résultats récents suggèrent l'augmentation de l'activité des catécholamines chez les malades schizophrènes.*

A) *Les médicaments qui potentialisent l'action des catécholamines centrales sont capables de causer des psychoses semblables à la schizophrénie et/ou augmentent la psychose chez les malades schizophrènes.*

1. Amphétamines

a) Mécanisme d'action des amphétamines dans le cerveau: à haute dose, les amphétamines inhibent la recaptation de la noradrénaline par les neurones centraux tout comme l'imipramine. Ils inhibent aussi la monoamine oxydase cérébrale. Mais ces effets sont probablement peu importants aux doses normales employées chez l'homme. Un effet plus important des amphétamines à faible dose est la facilitation de la libération de la noradrénaline. La plupart des neuropharmacologistes favorisent la théorie de l'inhibition, de la recaptation et celle de la

libération directe comme les principaux mécanismes d'action des amphétamines.

b) La psychose amphétaminique: En 1958, Connell a décrit 42 malades avec une psychose amphétaminique: "primarily a paranoid psychosis with ideas of reference, delusions of persecution, auditory and visual hallucinations in a setting of clear consciousness", et a conclu que la symptomatologie induite par les amphétamines « ne peut pas être distinguée d'une schizophrénie paranoïde aiguë ou chronique »⁸. En 1968, Griffith a démontré que la psychose amphétaminique pouvait être induite dans des conditions expérimentales contrôlées chez tous les sujets volontaires⁹. Tous les sujets ont développé un délire paranoïde, souvent avec un affect détaché et froid⁹. Puisqu'un diagnostic de schizophrénie était un critère d'exclusion, les résultats confirment que les amphétamines peuvent induire une psychose chez les sujets non schizophrènes et qu'il ne s'agissait pas tout simplement de faire apparaître des traits latents de schizophrénie. La similarité clinique entre la psychose amphétaminique et la schizophrénie paranoïde suggère la possibilité que ces deux conditions aient des mécanismes pathogéniques communs. Une autre évidence serait le fait que les neuroleptiques antagonisent les stéréotypies provoquées par l'amphétamine chez l'animal.

Méthylphénidate

Le méthylphénidate peut également provoquer des psychoses schizophréniques chez des volontaires¹⁰.

2. Cocaïne

a) Mécanismes d'action: L'amphétamine et la cocaïne peuvent tous les deux potentialiser les catécholamines par inhibition de la recaptation.

b) La psychose cocaïnique: La psychose cocaïnique ressemble beaucoup à la psychose amphétaminique. Les principaux symptômes sont le délire paranoïde et les hallucinations, fréquemment auditives, mais qui peuvent être également visuelles. Les psychoses amphétaminiques et cocaïniques résultent de médicaments qui peuvent potentialiser les catécholamines cérébrales et tous deux nous fournissent les meilleurs modèles expérimentaux que nous ayons pour les schizophrénies paranoïdes ou les états paranoïdes.

3. Lévodopa

a) Mécanismes d'action: La lévodopa agit en étant transformée d'une façon prédominante en dopamine et d'une façon plus limitée en noradrénaline.

b) Les psychoses induites par la L-DOPA :

i) Chez les malades schizophrènes : Yayura-Tobias et coll. ont rapporté que la L-DOPA produit une exacerbation de la psychose schizophrénique. Cependant, Inanaga et coll.¹² ont trouvé que la L-DOPA pouvait être utile dans le traitement de la schizophrénie.

ii) Chez les malades parkinsonniens: des effets secondaires psychiatriques ont été rapportés chez 15 à 30% des malades parkinsonniens traités avec la L-DOPA. Des symptômes ressemblant à la psychose aux amphétamines et à la schizophrénie sont rares chez ces malades. L'effet psychiatrique le plus souvent rencontré est une psychose toxique.

En résumé, la psychose induite à la L-DOPA ne ressemble pas à la psychose amphétaminique.

Le fait que la L-DOPA soit transformée surtout en dopamine, et seulement de façon limitée en noradrénaline, pourrait expliquer cette différence avec l'amphétamine. Ces résultats pourraient suggérer un rôle prédominant de la noradrénaline dans les psychoses induites par les amphétamines.

4. L'alcool

a) Evidence de modification par l'alcool dans le métabolisme des catécholamines chez l'homme :

i) L'ingestion aiguë d'une dose modérée d'alcool chez des volontaires sains produit une augmentation de l'excrétion urinaire de l'adrénaline, de la noradrénaline, de la dopamine, et de la métadrénaline.

ii) L'ingestion chronique d'éthanol produit une augmentation de l'excrétion urinaire de l'adrénaline, de la métadrénaline, de la normétadrénaline et de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxymandélique (VMA).

iii) Lors du sevrage alcoolique, les catécholamines urinaires totales, l'excrétion de l'adrénaline, et les taux plasmatiques de noradrénaline sont augmentés.

iv) L'état clinique de tachycardie, de diaphorèse et d'agitation psycho-motrice qui survient durant le sevrage est dû à une altération dans la régulation du système sympathique.

b) L'hallucinoïse alcoolique (un syndrome psychiatrique spécifique qu'on ne doit pas confondre avec l'hallucinoïse): Les hallucinations de l'hallucinoïse alcoolique sont invariablement auditives. Le sensorium est habituellement intact⁶ et le délire paranoïde est présent. Certains auteurs croient que cette condition n'est pas une réaction médicamenteuse spécifique mais simplement une réaction schizophrénique précipitée par l'alcool. Mais dans les deux cas, les résultats mentionnés précédemment

confirment le fait que les médicaments qui potentialisent les catécholamines sont capables de provoquer des symptômes schizophréniques.

B) *Les substances qui sont efficaces dans le traitement des symptômes psychotiques partagent la capacité de réduire l'action des catécholamines du système nerveux central.*

Les médicaments antipsychotiques (thioxanthène, phénothiazine, butyrophénone) ont ordinairement un effet bloquant sur les récepteurs catécholaminergiques, un effet antinoradrénaline chez le rat, un effet anti-amphétamine chez le rat, et anti-apomorphine chez le rat et le chien. Mais les expériences faites chez l'animal et les procédures de screening pour l'évaluation des substances antipsychotiques ne sont pas toujours valides pour un médicament spécifique et certainement pas si on veut trouver de nouveaux groupes de médicaments antipsychotiques. Par exemple, la thioridazine (Mellaril) est relativement inefficace dans son effet d'antagoniser l'amphétamine chez le rat. Tous les neuroleptiques, sauf la réserpine, ont un effet antiémétique et antagonisent les vomissements induits par l'apomorphine ; mais plusieurs médicaments qui sont des antagonistes très puissants de l'apomorphine ne sont pas des médicaments antipsychotiques.

C) *Evidence pour une modification du métabolisme des catécholamines chez les malades schizophrènes.*

1. Pathogénie de la schizophrénie

La prédisposition génétique à la schizophrénie est bien établie aujourd'hui. Les études des enfants adoptés dès leur naissance mais nés de parents schizophrènes confirment cette prédisposition génétique³. En effet, ceux-ci ont une incidence plus élevée de schizophrénie par rapport à un groupe contrôle. Également les études des parents d'enfants schizophrènes montrent qu'ils ont une incidence significativement plus élevée de schizophrénie que les parents d'enfants normaux⁴. La nature et l'importance de la prédisposition génétique est encore controversée. Pollin (1972)¹⁵ a essayé d'élucider les mécanismes de cette prédisposition génétique en étudiant l'excrétion urinaire de six catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline, normétadrénaline, métadrénaline, acide 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG)). Les spécimens urinaires étaient obtenus chez les jumeaux homozygotes avec index schizophrénique, les cojumeaux non schizophrènes, et deux séries de contrôles : deux paires de jumeaux contrôles concordants pour la schizo-

phrénie. Pollin¹⁵ a trouvé « un degré de contrôle génétique très important » pour l'augmentation de toutes les catécholamines (avec l'exception significative du MHPG) chez les jumeaux monozygotes avec index schizophrénique et leur contrôle non schizophrénie. L'élévation urinaire des catécholamines suggère une prédisposition génétique. La schizophrénie apparaît comme un phénotype, le génotype schizophrénique étant une augmentation des catécholamines. Même si la mesure des catécholamines urinaires est un sujet controversé, cette étude est intéressante du fait qu'elle utilise des jumeaux, donc une population homogène, et deux groupes contrôles.

2. L'activité de la MAO chez les malades schizophrènes

Les résultats précédemment obtenus par Pollin semblent avoir été confirmés par les résultats récents de R.J. Wyatt et coll.¹⁶. En effet, ces auteurs ont trouvé que l'activité de la monoamine-oxydase était significativement plus faible chez les jumeaux monozygotes non concordants pour la schizophrénie que chez les volontaires sains. Ils ont également trouvé qu'il y avait une corrélation négative significative entre la schizophrénie et l'activité de la MAO chez les paires de jumeaux monozygotes discordants pour la schizophrénie. Les résultats précédemment rapportés sont en accord avec l'augmentation de l'activité des catécholamines chez les malades schizophrènes.

3. Activité de la dopamine B-hydroxydase

Rosenblatt et coll. ont constaté une augmentation de la dopamine B-hydroxydase dans les états psychotiques¹⁷

En résumé, les bases expérimentales d'une perturbation de métabolisme des catécholamines dans la schizophrénie sont : 1) l'emploi de substances qui augmentent ou mobilisent les catécholamines du système nerveux central provoque une augmentation de la psychose schizophrénique, 2) les substances qui sont efficaces pour diminuer ou contrôler les symptômes psychotiques ont la propriété de diminuer l'action des catécholamines et 3) évidence pour une modification du métabolisme des catécholamines chez les malades schizophrènes.

Les études de pharmacologie animale ont démontré que la diminution de la dopamine cérébrale, après traitement avec la méthylester α -méthyltyrosine, était de beaucoup augmentée (10 fois) par l'halopéridol et un peu moins (2 fois) par la chlorpromazine¹⁸. Des résultats obtenus, par une méthode *in vitro*, suggèrent que le traitement chronique avec de petites

doses de thiopropérazine diminue significativement la synthèse de dopamine, contrairement à l'effet obtenu par le traitement aigu¹⁹. Ces résultats pourraient expliquer le début d'action lent des neuroleptiques sur les symptômes pathognomoniques de la schizophrénie et suggèrent la possibilité de l'emploi de médicaments pour augmenter l'effet des neuroleptiques.

Puisqu'il n'y avait pas d'études faites sur l'association de neuroleptiques avec des substances affectant le métabolisme de catécholamines, nous avons entrepris des études de l' α -méthyl dopa (substance diminuant l'action des amines cérébrales) en association avec les neuroleptiques. Dans deux études préliminaires, nous avons trouvé que l' α -méthyl dopa pouvait potentialiser l'action de la chlorpromazine et de l'halopéridol^{20, 21}. Le rapport α -méthyl dopa-chlorpromazine semble avoir un effet différent selon la dose d' α -méthyl dopa utilisée. Ce qui a été confirmé dans une étude contrôlée. D'autre part l'addition d'amitriptyline (substance augmentant l'activité des catécholamines) diminue l'action thérapeutique des neuroleptiques. Carlson et coll. travaillent actuellement sur l'interaction α -méthyltyrosine et neuroleptiques et ils ont trouvé une potentialisation des neuroleptiques par l' α -méthyltyrosine^{22, 23}. Ces études récentes confirment le modèle « catécholamines » de la schizophrénie.

Résumé

La schizophrénie demeure un problème majeur tant par son incidence que par sa morbidité. Le traitement actuel de la schizophrénie est un traitement symptomatique et non curatif. En effet, il y a un pourcentage assez important de malades schizophrènes qui ne répondent pas aux thérapies conventionnelles. La psychose amphétaminique offre un modèle de schizophrénie. L'importance des catécholamines dans la schizophrénie s'appuie sur les faits suivants : 1) les médicaments qui induisent ou réactivent la schizophrénie, augmentent la quantité ou l'action des catécholamines cérébrales ; 2) d'autre part, tous les médicaments antipsychotiques diminuent l'action des catécholamines cérébrales, possiblement en bloquant les récepteurs ; 3) des résultats récents suggèrent une augmentation de l'activité des catécholamines chez les malades schizophrènes.

Summary

Schizophrenia is a major problem for public health. The present treatment of schizophrenia is symptomatic and non curative. A fairly high percentage of schizophrenic patients do not respond to conventional treatment. Amphetamine psychosis could serve as a model of schizophrenia. The importance of catecholamine metabolism in schizophrenia

is based on the following facts: 1) drugs that induce or provoke schizophrenia increase the action of the cerebral catecholamines; 2) on the other hand, all antipsychotic drugs decrease or interfere with the brain catecholamines; 3) recent studies indicate a possible increase of the activity of catecholamines in schizophrenic patients.

BIBLIOGRAPHIE

- Mosher, L.R., Gunderson, J.G. et Buchsbaum, S.: Special report: Schizophrenia, 1972. National Institute of Mental Health. DHEW Publication. *Schizophrenia bulletin*, 7: 12-52, 1973.
- Freedman, D.X.: Neurological syndromes associated with antipsychotic drug use: A special report (editorial). *Arch. Gen. Psychiatry*, 28: 463-467, 1973.
- Bleuler, M.: Some results of research in schizophrenia. *Behav. Sci.* 15: 211-219, 1970.
- Stephens, J.H.: Long-term course and prognosis in schizophrenia. *Semin. Psychiatry*, 2: 464-485, 1970.
- EY, H., Bernard, P. et Brisset, C.: Manuel de psychiatrie, Quatrième édition. Paris: Masson et Cie, Editeurs, 1974, pp. 584-585.
- Snyder, S.H.: Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 27: 169-179, 1972.
- Hollister, L.E.: Drug induced psychoses and schizophrenic reactions: A critical comparison. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 96: 80-88, 1962.
- Connell, P.H.: Amphetamine Psychosis. Maudsley Monograph, No. 5, London: Oxford University Press, 1958.
- Griffith, J.J., Cavanaugh, J. et Oates, J.: Psychosis induced by the administration of d-amphetamine to human volunteers. In: D.H. Efron (ed.), *Psychotomimetic Drugs*. New York: Raven Press, 1970, pp. 287-294.
- Janowsky D.S., El-Yousef, M.K., Davis, J.M. et Sekerke, H.J.: Provocation of schizophrenic symptoms by intravenous administration of methylphenidate. *Arch. Gen. Psychiatry*, 28: 185-191, 1973.
- Tayura-Tobias, J.A., Wolpert, A., Dana, L. et Merlis, S.: Action of L-Dopa in drug induced extrapyramidalism. *Dis. Nerv. Syst.*, 31: 60-63, 1970.
- Inanaga, K., Inoue, K., Tachibana, H., Oshima, M. et Kotorii, T.: Effect of L-Dopa in Schizophrenia. *Folia Psychiatrica Neurol. Jap.* 26: 145-157, 1972.
- Rosenthal, D., Wender, P.H., Kety, S.S., Welner, J. et Schulsinger, F.: The adopted-away offspring of schizophrenics. *Am. J. Psychiatry*, 128: 307-311, 1971.
- Seymour, S.K., Rosenthal, D., Wender, P.H. et Schulsinger, F.: Mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *Am. J. Psychiatry*, 128: 302-306, 1971.
- Pollin, W.: Pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 27: 29-37, 1972.
- Wyatt, R.J., Murphy, D.L., Belmaker, R., Cohen, S., Donnelly, C.H. et Pollin, W.: Reduced monoamine oxydase activity in platelets: A possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia. *Science* 179: 916-918, 1972.
- Rosenblatt, S., Leighton, W.P. et Chanley, J.D.: Dopamine- β -hydroxylase: Evidence for increased activity in sympathetic neurons during psychotic states. *Science*, 182: 923-924, 1973.
- Anden, N.E., Corrodi, H. et Fuxe, K.: Effect of neuroleptic drugs on central catecholamine turnover assessed using tyrosine-and-dopamine- β -hydroxylase inhibitors. *J. Pharm. Pharmacol.*, 24: 177-182, 1964.
- Glowinski, J.: Some new facts about synthesis storage, and release processes of monoamines in the central nervous system. Dans: S.H. Snyder: *Perspectives in neuropharmacology*. New York: Oxford University Press, 1972, pp. 369.
- Chouinard, G., Pinard, G., Prénoveau, Y. et Tétreault, L.: α -methyl-dopa-chlorpromazine interaction in schizophrenic patients. *Curr. Ther. Res.*, 15: 60-72, 1973.
- Chouinard, G., Pinard, G., Serrano, M. et Tétreault, L.: Potentiation of haloperidol by α -methyl-dopa in the treatment of schizophrenic patients. *Curr. Ther. Res.*, 15: 473-483, 1973.
- Carlsson, A., Persson, T., Ross B.E. et Walinder, J.: Potentiation of phenothiazines by α -methyltyrosine in treatment of chronic schizophrenia. *J. Neural Transm.*, 33: 83-90, 1972.
- Carlsson, A., Ross, B.E. et Walinder, J.: Further studies on the mechanism of antipsychotic action: Potentiation by methyltyrosine of thioridazine effects in chronic schizophrenics. *J. Neural Transm.*, 34: 125-132, 1973.

MILIEU FAMILIAL, HABITUDES SOCIALES ET ASPIRATIONS D'ÉTUDIANTS USAGERS ET NON-USAGERS DE DROGUES

Yves LAMONTAGNE, F.R.C.P.(C) ¹, Johanne VANDAL ² et Léon TÉTREAU ³

Malgré la diminution d'information par les mass-média, le problème de l'usage non médical des drogues demeure toujours important. De plus, depuis récemment, la presse écrite et parlée attire particulièrement l'attention sur l'augmentation de l'alcoolisme chez les jeunes. Nous avons voulu par une enquête évaluer la fréquence de l'utilisation des drogues dans le milieu étudiant, de même que les motifs d'ingestion. Nous avons de plus comparé des usagers à des non-usagers quant à certaines caractéristiques sociales et psychologiques.

Au cours d'une enquête transversale d'une durée de deux jours, nous avons rejoint une population d'étudiants francophones fréquentant un CEGEP montréalais et provenant de familles à revenus moyens vivant dans l'est de la métropole. Sur la base de la fréquence de consommation de drogues,

INRS-Santé, service de recherche, hôpital Saint-Jean-de-Dieu, Montréal.

¹ Psychiatre, service de recherche hôpital Saint-Jean-de-Dieu, Montréal.

² Etudiante, 4^e année de médecine, Université de Montréal.

³ Directeur, INRS-Santé, hôpital Saint-Jean-de-Dieu, Montréal.

la population étudiée fut divisée en deux groupes, soit celui des usagers (plus de trois utilisations par mois) et celui des témoins (non-usagers).

Les deux populations ont été comparées afin de déterminer les différences quant à l'identification des sujets, aux antécédents personnels, à la situation familiale et sociale, à la consommation d'alcool, aux études et aux aspirations pour l'avenir. La population des usagers a été décrite en tenant compte de la fréquence des drogues utilisées de même que des raisons d'ingestion.

Après avoir établi des contacts avec l'association étudiante du CEGEP, deux responsables furent désignés et chargés de distribuer les questionnaires. Un premier questionnaire fut d'abord élaboré et distribué à 60 sujets au cours d'une enquête-pilote; tous furent questionnés sur les points qu'ils ne trouvaient pas clairs et confrontés avec leurs réponses. Cette procédure a permis de corriger certaines lacunes et d'améliorer la qualité du questionnaire. Le questionnaire final anonyme fut distribué par les enquêteurs à tous les étudiants qui se sont présentés à la cafétéria du CEGEP de midi et demi à une

heure et demie pendant les deux jours d'enquête. Ceux-ci devaient le remplir immédiatement et le déposer dans une boîte à cet effet. Ainsi, deux cent quatre-vingt-dix sujets furent rejoints et cinq seulement refusèrent de participer à l'enquête.

Le questionnaire portait sur les huit chapitres suivants :

- 1) Identification du sujet ;
- 2) Fréquence d'utilisation des drogues ;
- 3) Raisons d'ingestion des drogues ;
- 4) Antécédents personnels ;
- 5) Situation familiale et sociale ;
- 6) Consommation d'alcool ;
- 7) Secteur d'études et résultats scolaires ;
- 8) Aspirations pour l'avenir.

Les questions furent posées dans un ordre aléatoire pour éviter que les sujets soient influencés dans leurs réponses par l'ordre des questions. Une page frontispice informait les sujets qu'il s'agissait d'un projet de recherche, que le questionnaire était confidentiel et anonyme et qu'il serait détruit après compilation des données. Elle précisait l'importance de répondre à toutes les questions et assurait que personne, en dehors des chercheurs concernés, ne serait au courant des résultats individuels du questionnaire. De plus, en distribuant le questionnaire, les enquêteurs demandaient seulement aux sujets de répondre à toutes les questions. Les deux représentants étudiants étaient avertis de ne pas chercher à influencer ou à convaincre les participants. Choisis dans le même milieu que les participants, le risque de les intimider était diminué.

Enfin la vérification des données fut faite par un membre de l'équipe de recherche qui n'avait eu aucun contact avec les sujets. Chaque questionnaire fut vérifié ; onze furent éliminés parce qu'incomplets ou contenant des réponses contradictoires. Quant au traitement des données, la fréquence des caractéristiques recherchées par le questionnaire fut établie et exprimée en pourcentage autant pour la population des usagers que pour la population des témoins. Pour chacune des caractéristiques, la comparaison des pourcentages des deux populations fut effectuée par le test du Chi au carré. Le Chi au carré corrigé selon la méthode de Yates fut utilisé chaque fois que le degré de liberté des comparaisons en cause était égal à 1.

RÉSULTATS

1. Sous-populations comparées : les usagers et les témoins.

Pour fins de description et de discussion des résultats, le mot « drogue » sera employé pour tout

médicament utilisé à des fins non médicales. Selon une définition conventionnelle et « opérationnelle », arrêtée lors de la planification de l'enquête, l'usager est celui qui prend une ou plusieurs « drogues » au moins trois fois par mois. Le témoin ne répond pas à cette définition tout en faisant partie de cette même population étudiante ; sa consommation de « drogue » est nulle ou moins fréquente que trois fois par mois. Ces définitions partagent l'échantillon de 279 sujets en deux sous-échantillons, celui des usagers et celui des témoins qui ont des effectifs respectifs de 108 et 171 sujets. Ainsi, en ne tenant compte que de l'échantillon d'étudiants rejoints par l'enquête, les usagers constituent 38.7% de l'échantillon. En extrapolant à la population totale des étudiants du CEGEP enquêté pour des CEGEP semblables, le pourcentage d'usagers se situe entre 33.0 et 44.4%. En faisant cet estimé par intervalle de confiance, le risque d'erreur encouru est inférieur à 0.05 (Tableau I).

TABLEAU I
SOUS-POPULATIONS COMPARÉES

	Effectif	Pourcentage	Intervalle de confiance du pourcentage (risque d'erreur de 0.05)
Témoins	171	61.3	55.5 - 67.0
Usagers	108	38.7	33.0 - 44.4
Total	279	100	

2. Description des usagers quant à certaines caractéristiques spécifiques à cette sous-population.

Les usagers s'adonnent à une ou plusieurs « drogues » ; les plus en vogue sont les dérivés du cannabis (marijuana et haschisch) et les hallucinogènes (LSD et mescaline). (Tableau II). Cent pour cent des usagers prennent du cannabis sous l'une ou l'autre de ses formes et 52.8% des hallucinogènes. Pour le cannabis, il est impossible de calculer l'intervalle de confiance; celui-ci va de 43.4% à 62.2% pour les hallucinogènes. En comparaison avec ces deux premières « drogues » les autres sont peu fréquemment en cause ; du sous-échantillon des usagers 7.4% utilisent des amphétaminiques, 6.5% des anxiolytiques, et 0.9% des barbituriques. Deux des 108 sujets avouent faire usage de narcotiques (Tableau II).

Par l'une des questions de l'enquête, nous avons cherché à déterminer les raisons principales pour lesquelles les usagers utilisaient de la « drogue ». Le questionnaire suggérait sept réponses, tout en laissant par une catégorie « autres » la possibilité

TABLEAU II
« DROGUES » UTILISÉES PAR LES USAGERS

	Effectif	Pourcentage *	Intervalle de confiance du pourcentage ($\alpha = 0.05$)
Cannabis	108	100	
Hallucinogène	57	52.8	43.4 - 62.2
Amphétaminique	8	7.4	2.5 - 12.3
Anxiolytique	7	6.5	1.8 - 11.1
Barbiturique	1	0.9	0 - 2.7
Narcotique	2	1.8	0 - 4.4

* La somme des pourcentages dépasse largement 100% parce qu'un individu peut s'adonner à plus d'un type de drogue.

aux sujets d'exprimer une raison quelconque non suggérée dans les sept réponses proposées. Aucun des 108 sujets n'a donné de raison originale non prévue au questionnaire. Ils ont tous indiqué comme raison principale de leur « habitude » l'une ou l'autre des sept raisons suggérées : celles-ci sont exposées par ordre de fréquence décroissante au Tableau III dans lequel on retrouve de plus pour

TABLEAU III

RAISONS PERSONNELLES PRINCIPALES D'UTILISATION DE DROGUES DONNÉES PAR LES USAGERS

	Effectif	Pourcentage	Intervalle de confiance du pourcentage ($\alpha = 0.05$)
Euphorie	72	66.7	57.8 - 75.6
Expérience nouvelle	15	13.9	7.4 - 20.4
Oubli de la réalité quotidienne	10	9.3	3.8 - 14.7
Augmentation de la créativité	6	5.6	1.2 - 9.9
Curiosité	3	2.8	0 - 5.9
Personnalité nouvelle	1	0.9	0 - 2.7
Dépendance	1	0.9	0 - 2.7
Total	108	100	

chaque réponse le nombre de sujets, le pourcentage correspondant ainsi que l'intervalle de confiance de ce pourcentage. L'euphorie est la raison principale de l'utilisation de « drogue » invoquée le plus fréquemment par les usagers : cette réponse a été fournie par 66.7% d'entre eux. En l'extrapolant à la population des usagers, la fréquence de cette réponse se situe entre 57.8% et 75.6%. On peut donc conclure avec une probabilité d'erreur inférieure à 0.05 que la raison principale d'utilisation de « drogue » indiquée par les usagers, c'est plus souvent l'euphorie que toutes les autres raisons principales, que ces dernières soient considérées une à une ou qu'elles soient considérées ensemble. Treize point neuf pour

cent des usagers disent rechercher dans la drogue une expérience nouvelle ; 9.3% répondent qu'il essaient, par la drogue, d'oublier la réalité quotidienne ; selon les réponses, 5.6% veulent augmenter leur créativité et 2.8% conservent leur habitude par curiosité. Un usager répond qu'il recherche dans la drogue une personnalité nouvelle. Enfin, un dernier déclare qu'il souffre de dépendance et qu'il lui est impossible de ne pas poursuivre son habitude.

Les intentions des usagers quant à l'utilisation future de « hard drugs » (narcotiques, cocaïne, amphétaminiques, barbituriques) sont décrites au Tableau IV. Des 108 sujets, 13.9% ne prennent pas

TABLEAU IV

INTENTIONS ACTUELLES DES USAGERS D'UTILISER DANS LE FUTUR DES « HARD DRUGS »

	Effectif	Pourcentage	Intervalle de confiance du pourcentage ($\alpha = 0.05$)
Non	62	57.4	48.1 - 66.7
Probablement non	22	20.4	12.8 - 28.0
Peut-être (ne sait pas)	15	13.9	7.4 - 20.4
Probablement oui	7	6.5	1.8 - 11.1
Oui	2	1.8	0 - 4.4
Total	108	100	

position sur cette question. Cinquante sept point quatre pour cent affirment qu'ils ne prendront pas de telles drogues alors que 20.4% sont moins catégoriques et répondent qu'ils n'en viendront probablement pas à l'utilisation de ces produits. Le reste de l'échantillon, soit 9 sujets (8.3%), ne rejette pas pour eux-mêmes l'utilisation éventuelle de « hard drugs ». Deux étudiants (1.8%) déclarent qu'ils recourront à cette classe de produits et 7 autres (6.5%) déclarent qu'ils y recourront probablement.

3. Description et comparaison des sous-populations.

Les deux sous-échantillons représentent les deux populations qui composent la population globale des étudiants du CEGEP, celle des usagers et celle des témoins. Par comparaisons statistiques des sous-échantillons, nous avons voulu identifier les différences réelles entre les deux sous-populations et ainsi mieux les décrire.

A) *Caractéristiques objectives* : identification, antécédents médicaux, consommation d'alcool.

L'âge des sujets varie entre 16 et 25 ans, l'âge moyen étant de 18.2 ans pour les groupes des témoins et de 18.5 ans pour les usagers. Comme on doit s'y attendre chez les étudiants de cet âge, les

TABLEAU V

IDENTIFICATION

Caractéristiques	Pourcentage		X^2 ou X_0^2	p	
	Témoïn	Usager			
Célibataire	98.8	100	1.27	NS	
Sexe:	masculin	48.5	63.9	5.69	< 0.01
	féminin	51.5	36.1		
Secteur d'études:	sciences	45.0	38.9	31.97	< 0.001
	sciences humaines	4.1	19.4		
	arts et lettres	8.8	19.4		
	techniques et autres	42.1	21.3		

célibataires sont en majorité. Entre les usagers et les témoins, on ne retrouve pas de différence statistique quant au statut civil. Une différence significative existe cependant quant au sexe: tenant compte de la proportion de chacun des sexes dans le CEGEP, le χ^2 indique qu'il y a significativement plus de garçons que de filles dans le groupe des usagers ($\chi^2 = 5.69$, $p < 0.01$) (Tableau V). La répartition selon les secteurs d'étude diffère significativement entre les usagers et les témoins ($\chi^2 = 31.97$, $p < 0.001$) (Tableau V). Chez les usagers, on retrouve plus d'étudiants en sciences humaines ainsi qu'en arts et lettres que chez les témoins. Il y a par ailleurs dans ce sous-échantillon moins d'étudiants en sciences et en technologie (Tableau V). Le questionnaire sur les antécédents médicaux n'indique pas d'influence significative des maladies physiques et psychologiques ni de l'ordonnance médicale antérieure ou actuelle. À ces points de vue en effet, les usagers ne diffèrent pas de façon statistique des témoins (Tableau VI).

TABLEAU VI
ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

Caractéristiques	Pourcentage		X^2_0	p
	Témoïn	Usager		
Maladies physiques	9.4	7.4	0.12	NS
Maladies psychologiques	4.1	3.7	0.02	NS
Traitements médicamenteux	11.1	8.3	0.30	NS

Il existe une association statistique directe entre, d'une part, la consommation de bière ou de vin et, d'autre part, l'utilisation de drogue ($\chi^2 = 22.22$, $p < 0.001$ pour la bière) ($\chi^2 = 14.45$, $p < 0.01$ pour le vin). Les usagers consomment significativement plus de bière et plus de vin que les témoins (Tableau VII). Ce phénomène n'est pas retrouvé pour le cidre ou l'alcool.

B) *Caractéristiques subjectives*: aspirations, intérêts, intentions.

TABLEAU VII

CONSOMMATION D'ALCOOL

Consommation par semaine	Pourcentage		X^2	p	
	Témoïn	Usager			
Bière (bouteille de 250 ml)	0 à 5	86.5	65.7	22.22	< 0.001
	6 à 12	8.8	24.1		
	13 à 24	4.7	5.6		
	> 24	0	4.6		
Vin (bouteille de 750 ml)	< 1/3	71.3	59.3	14.45	< 0.01
	1/3	21.1	22.2		
	1/2	5.3	9.3		
	1	0.6	8.3		
	> 1	1.7	0.9		

À la question : « avez-vous un but dans la vie ? », 95.3% des témoins répondent par l'affirmative. Une telle réponse n'est donnée que par 75% des usagers. Cette différence entre les deux groupes d'étudiants est hautement significative ($\chi^2_c = 24.92$, $p < 0.001$). Par contre, les deux groupes ne diffèrent pas de façon statistique quant à leurs intentions vis-à-vis leurs études ultérieures ($\chi^2 = 5.85$, $p = n. s.$) (Tableau VIII).

Les intérêts des sujets diffèrent d'une sous-population à l'autre. Ainsi, on retrouve davantage de sujets qui pratiquent le yoga chez les témoins (19.9%) que chez les usagers (10.2%) ($\chi^2 = 3.91$, $p < 0.05$). Une tendance statistique inverse existe pour les techniques de relaxation : en effet, celles-ci ont des adeptes plus nombreux chez les usagers (31.5%) que chez les témoins (21.6%) ($\chi^2 = 2.88$, $p < 0.10$). La méditation transcendentale, une technique plus nouvelle, est la méthode d'auto-contrôle la moins utilisée par les deux sous-populations qui ne diffèrent pas entre elles à ce point de vue. La perception extra-sensorielle intéresse un fort pourcentage de témoins (59.1%) mais connaît une vogue encore plus grande chez les usagers (71.3%). Cette différence est significative à un risque d'erreur de 0.10. Enfin, l'intérêt pour la religion n'est pas à une fréquence différente pour les deux sous-populations ; notons une désaffection importante vis-à-vis

la religion. Il y a beaucoup plus de jeunes qui montrent de l'intérêt pour la perception extra-sensorielle que pour le phénomène religieux (Tableau IX).

Les intentions d'utiliser éventuellement des « hard drugs » se répartissent de façon très significative d'une sous-population à l'autre ($\chi^2 = 29.13$, $p < 0.001$). Il y a beaucoup plus d'indécis et de sujets qui prévoient l'utilisation de ces drogues chez les usagers que chez les témoins (Tableau X).

C) États de faits et opinions des sujets sur le climat familial.

La population des usagers présente un plus grand nombre de parents qui ne vivent pas ensemble pour des raisons de divorce ou de décès. La séparation, étape moins avancée que le divorce, se retrouve plus fréquemment chez les parents des témoins ($\chi^2 = 7.57$, $p < 0.05$). Le pourcentage des parents qui rejettent la drogue n'est pas significativement différent pour les usagers et les témoins.

De façon significative par rapport aux usagers, la sous-population des témoins comprend une proportion plus grande d'enfants qui s'entendent bien avec les parents ($\chi^2 = 13.60$, $p < 0.001$) qui discutent de leurs problèmes avec ceux-ci ($\chi^2 = 9.45$, $p < 0.01$) et qui les jugent plus permissifs que restrictifs ($\chi^2 = 8.11$, $p < 0.01$) (Tableau XI).

TABLEAU VIII
ASPIRATIONS

Caractéristiques	Pourcentage		X^2 ou X^2_0	p	
	Témoin	Usager			
Se sont fixé un but dans la vie	95.3	75.0	24.92	< 0.001	
Etudes ultérieures	Non	33.3	32.4	5.85	NS
	Oui à l'université	66.1	63.0		
	à l'école technique	0.6	1.8		
	à l'école spécialisée	0	2.8		

TABLEAU IX
INTÉRÊTS

Caractéristiques	Pourcentage		X^2_0	p	
	Témoin	Usager			
Méthodes d'auto-contrôle	Yoga	19.9	10.2	3.91	< 0.05
	Relaxation	21.6	31.5	2.88	< 0.10
	Méditation	4.7	10.2	2.35	NS
Perception extrasensorielle	59.1	71.3	3.77	< 0.10	
Religion	38.6	29.6	1.96	NS	

TABLEAU X
PRÉVISION PERSONNELLE SUR L'UTILISATION FUTURE
DE « HARD DRUGS »

Caractéristiques	Pourcentage		X ²	p
	Témoin	Usager		
Non	82.4	57.4	29.13	< 0.001
Probablement non	12.9	20.4		
Peut-être (ne sait pas)	4.7	13.9		
Probablement oui	0	6.5		
Oui	0	1.8		

L'usage régulier de psychotropes et les habitudes quand à la consommation d'alcool par le père ne diffèrent pas de façon significative entre la sous-population des usagers et celle des témoins. Cependant, les usagers rapportent pour leur père des abus d'alcool et de l'ivresse plus fréquemment que les témoins ($\chi^2 = 8.90$, $p < 0.05$). Onze point un pour cent des usagers par rapport à 8.2% des témoins

estiment que leur père est souvent ivre ; l'ivresse occasionnelle du père est rapportée par 20.4% des usagers et 13.5% des témoins. Même l'ivresse rare du père est selon les sujets plus fréquente chez les usagers (25.9%) que chez les témoins (17.5%) (Tableau XII). La consommation d'alcool et de psychotropes par la mère mène aux mêmes conclusions que celles déjà décrites pour le père. La fréquence de l'ivresse de la mère, telle qu'estimée par les sujets de l'enquête, ne montre pas de différence statistique entre les usagers et les témoins, quoique les données soient dans le même sens que celles rapportées pour le père (Tableau XIII).

D) *Opinions des sujets sur l'attitude de leurs amis vis-à-vis la drogue.*

Au moment de l'enquête, 97.2% des usagers ont des amis qui prennent de la drogue ; ce phénomène ne se retrouve que chez 29.8% des témoins. Aucun des usagers déclare avoir des amis qui rejettent la drogue alors que 14.6% des témoins ont de tels

TABLEAU XI
OPINIONS DES SUJETS SUR LE CLIMAT FAMILIAL

Caractéristiques	Pourcentage		X ² ou X ² _o	p
	Témoin	Usager		
Parents vivent ensemble	91.2	87.1	7.57	< 0.05
séparés	4.1	0.9		
divorcés	0.6	2.8		
décédés	4.1	9.2		
Parent(s) rejette(nt), interdit(sent) la drogue	82.4	78.7	1.98	NS
Demeure chez les parents	91.2	89.8	0.03	NS
S'entend bien avec les parents	92.4	75.9	13.60	< 0.001
Parle de ses problèmes avec les parents	39.8	21.3	9.45	< 0.01
Juge les parents plutôt restrictifs que permissifs	32.2	50.0	8.11	< 0.01

TABLEAU XII
OPINION DES SUJETS SUR L'UTILISATION PAR LE PÈRE D'ALCOOL ET DE SÉDATIFS
OU D'HYPNOTIQUES

Caractéristiques	Pourcentage		X ² ou X ² _o	p
	Témoin	Usager		
Le père consomme de l'alcool	souvent	14.6	1.17	NS
	parfois	44.4		
	rarement	19.9		
	jamais	21.1		
Le père est ivre	souvent	8.2	8.90	< 0.05
	parfois	13.5		
	rarement	17.5		
	jamais	60.8		
Le père utilise régulièrement des sédatifs, somnifères ou autres psychotropes	14.0	14.8	0	NS

TABLEAU XIII
OPINIONS DES SUJETS SUR L'UTILISATION PAR LA MÈRE D'ALCOOL ET DE SÉDATIFS
OU D'HYPNOTIQUES

Caractéristiques	Pourcentage		X ² ou X ² _c	p
	Témoin	Usager		
La mère consomme de l'alcool	souvent	0	3.60	NS
	parfois	12.3		
	rarement	38.6		
	jamais	49.1		
La mère est ivre	souvent	0	2.52	NS
	parfois	2.3		
	rarement	8.8		
	jamais	88.9		
La mère utilise régulièrement des sédatifs, somnifères ou autres psychotropes	26.9	29.6	0.13	NS

amis. Il semble même que les usagers excluent les amis qui acceptent le phénomène de la toxicomanie sans s'y adonner ; en effet, seulement 2.8% des usagers ont de tels amis comparativement à 55.6% des témoins. La répartition entre ces trois types d'amis diffère de façon très significative entre les deux sous-populations ($\chi^2 = 122.06$, $p < 0.001$).

TABLEAU XIV
ATTITUDE DES AMIS VIS-À-VIS LA DROGUE

Caractéristiques	Pourcentage		X ²	p
	Témoin	Usager		
Amis prennent de la drogue	29.8	97.2	122.06	< 0.001
Amis n'en prennent pas mais acceptent le phénomène	55.6	2.8		
Amis rejettent la drogue	14.6	0		

DISCUSSION

Malgré l'impossibilité d'établir des analogies rigoureuses, surtout à cause de la disparité des milieux, il est quand même intéressant de comparer certains de nos résultats à ceux d'un autre enquête publiée en 1972¹. Les réponses obtenues pour les mêmes questions dans les deux enquêtes correspondent cependant à notre impression clinique. Depuis 3 ans, la consommation de cannabis a augmenté chez les usagers de drogues de (72% à 100%) ; il en est de même pour les hallucinogènes de (25% à 52.8%). Par contre, l'ingestion d'amphétaminiques a fortement diminué de (45% à 7.4%). D'après nos entretiens avec plusieurs adolescents, il semble que les psychoses survenues à la suite de prises d'amphétamines les aient dissuadés face à ce type de drogues. Il est possible qu'ils se soient tournés vers l'utilisation de drogues qu'ils jugent moins nocives. Quant

aux motifs d'ingestion, ils demeurent relativement les mêmes par rapport à 1972. L'euphorie et le goût des expériences psychiques tiennent toujours les premières places. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études^{2, 3}.

La discussion des résultats et les conclusions qui en découlent s'appliquent sûrement à l'échantillon d'étudiants rejoints par l'enquête. Celles-ci cependant ne peuvent être extrapolées qu'à une population d'étudiants semblable à celle que nous avons échantillonnée, c'est-à-dire, à notre avis, la population des étudiants des CEGEP de la région montréalaise. La généralisation des conclusions est en outre affectée d'un risque d'erreur de premier ordre qui fut estimé et fourni lors de la présentation des résultats dans le texte et les tableaux. La probabilité de ce risque d'erreur est symbolisée par alpha pour les intervalles de confiance des descriptions (Tableau I à IV) et par « p » pour les comparaisons de pourcentages par les tests de χ^2 (Tableau V à XIV).

L'interprétation des résultats et des conclusions est par contre incertaine et il est impossible, dans cette démarche, de mesurer le risque d'erreur encouru lorsqu'on émet une hypothèse. La difficulté d'interprétation varie selon le type de données considérées. Elle est moins importante lorsqu'on traite d'effets objectifs présents ou même passés ; elle devient plus grande pour les phénomènes subjectifs rapportés par les sujets ; elle peut devenir impossible lorsqu'il s'agit de l'opinion des étudiants sur le climat familial, les parents ou les amis.

L'interprétation est de plus limitée, parce que l'enquête est transversale et n'étudie pas l'évolution temporelle des sujets, de leurs habitudes quant à la drogue, de leurs caractéristiques, de leurs opinions. Ainsi, au moment de l'enquête, on retrouve plus

d'usagers que de témoins qui ne s'entendent pas bien avec leurs parents et qui ne discutent pas avec ceux-ci de leurs problèmes. Cette mésentente est peut-être préalable à l'habitude de prendre des drogues. Il est également possible, et peut-être même probable, qu'elle ne soit apparue qu'après la contraction de l'habitude de prendre de la drogue. Par enquête transversale, on ne peut déterminer si la mésentente précède l'habitude ou la suit ni si la mésentente cause l'habitude ou est causée par l'habitude. De même, plus d'usagers que de témoins tiennent l'opinion que leur père abuse d'alcool. Cette opinion est peut-être fondée pour bon nombre de sujets, mais elle est peut-être due au fait que les étudiants usagers, conscients du phénomène toxicomanie, deviennent plus sensibles à l'abus d'alcool par le père ou encore cherchent à excuser leur propre toxicomanie en jugeant plus sévèrement leur père qu'ils ne le feraient s'ils étaient eux-mêmes abstinents. L'enquête transversale qui n'étudie qu'une situation ponctuelle dans le temps ne permet pas de trancher cette question.

Les comparaisons entre le sous-échantillon des usagers et le sous-échantillon des témoins ne servent qu'à retrouver des associations statistiques entre l'utilisation assez fréquente de drogue et certaines caractéristiques objectives ou subjectives des sujets. On ne peut, d'aucune façon, par ces analyses établir de relations de cause à effet et prétendre que les phénomènes observés plus fréquemment chez les usagers que chez les témoins expliquent, même partiellement, l'acquisition de l'habitude de la drogue. D'ailleurs, aucune enquête unique n'est suffisante pour indiquer clairement aux chercheurs une filiation de causes. Les nombreux biais d'un tel travail exigent de conclure avec la plus grande prudence.

Tenant compte des restrictions précédentes, on peut énumérer les phénomènes qui sont statistiquement associés à l'usage de la drogue chez les étudiants. Il est possible que ceux-ci soient des causes, des facteurs de risque ou même des effets de l'habitude sinon des causes de l'habitude. Il existe sûrement plusieurs types d'usagers et on ne peut construire un portrait robot théorique de l'usager. Les associations significatives fournissent cependant les renseignements suivants : les usagers de drogues sont aussi des consommateurs de bière et de vin ; ils prévoient l'utilisation future de « hard drugs » ou sont indécis à ce sujet ; ils se recrutent plus chez les garçons et chez les étudiants en sciences humaines et en arts et lettres ; plus souvent que les témoins, ils sont sans but précis dans la vie ; leurs parents sont plus fréquemment divorcés ou décédés.

Selon leur opinion et par rapport à l'opinion des témoins, les usagers ne s'entendent pas bien et ne discutent pas de leurs problèmes avec les parents ou le parent présent ; ils jugent leurs parents plus restrictifs que permissifs et considèrent que leur père, quand il est vivant et présent, abuse d'alcool ; ils ont plus d'amis qui s'adonnent à la drogue et, selon eux, aucun de leurs amis ne rejette la drogue.

En conclusion, nos résultats semblent indiquer que le comportement des parents et des amis joue un rôle important en relation avec l'usage de drogues par les étudiants. L'absence de but dans la vie de même que l'ennui peuvent également prédisposer à la toxicomanie. Plusieurs autres facteurs sont certainement en cause et doivent être investigués avant de pouvoir faire des recommandations valables pour la prévention de l'abus des drogues.

Résumé

Par une enquête transversale, nous avons voulu évaluer la fréquence de l'utilisation des drogues dans le milieu étudiant de même que les motifs d'ingestion. Nous avons de plus comparé des usagers à des non-usagers quant à certaines caractéristiques sociales et psychologiques. Malgré l'impossibilité de construire un portrait robot exact de l'usager, les associations statistiquement significatives fournissent cependant les renseignements suivants : par rapport aux témoins, les usagers de drogues sont aussi des consommateurs de bière et de vin ; ils prévoient l'utilisation future de « hard drugs » ou sont indécis à ce sujet ; ils se recrutent plus chez les garçons et chez les étudiants en sciences humaines et en arts et lettres. Leurs amis s'adonnent également aux drogues. Ils n'ont pas de but précis dans la vie et leurs parents sont plus souvent divorcés ou décédés. Ils ne s'entendent pas bien et ne discutent pas de leurs problèmes avec les parents ou le parent présent. Ils jugent enfin leurs parents plus restrictifs que permissifs et considèrent que leur père, quand il est vivant et présent, abuse de boissons alcooliques. Les auteurs concluent qu'il existe d'autres facteurs qui prédisposent à la toxicomanie et qui doivent être investigués avant de pouvoir faire des recommandations valables pour la prévention de l'abus des drogues.

Summary

A cross-sectional survey was conducted to evaluate the frequency of drug use and its motivation among college students. In addition, certain social and psychological characteristics of users and non-users were compared. Although it was not possible to draw up an accurate composite picture of the "average" drug-user, statistically significant associations indicate that, compared to non-users, drug users drink

more beer and wine and foresee future hard drug use or are non-committal on the subject. Males and social science and arts students tend to predominate and their friends also tend to be drug users. They lack precise aims in life and their parents are more frequently divorced or dead. They neither get along well nor discuss their problems with their parents. They judge their parents to be more restrictive than permissive and consider their fathers, if present, to be alcohol abusers. The authors conclude that factors exist which predispose students to become drug addicts and that these should be investigated before valid recommendations may be made for prevention of drug abuse.

REMERCIEMENTS

Les auteurs désirent remercier le ministère de l'Éducation du gouvernement du Québec (F.C.A.C.) pour son assistance financière, de même que mademoiselle Francine Péloquin et monsieur Robert Harris pour leur précieuse collaboration.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ménard, B.S., Lamontagne, Y., Thibodeau, S. et Tétreault, L.: Pour un climat thérapeutique dans une clinique pour jeunes initiés à la drogue. *Union Méd. Canada*, 101: 233-241, 1972.
2. Nail, R.L., Gunderson, E.K.E. et Kolb, D.: Motives for drug use among light and heavy users. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 159: 131-136, 1974.
3. Olson, W.M. et Sustrik, C.: Home background and attitudes of high school students towards non-medical use of drugs. In: Counter measures for alcoholism and drug abuse, 105-122, Nelson T.M. et Sinha B.K., édit., University of Alberta, 1972.

LE BÉGAIEMENT

Julio ALARCIA, C.S.P.Q.¹ et Gilbert PINARD, F.R.C.P.(C)²

INTRODUCTION

Le bégaiement est un trouble du langage qui apparaît tôt dans la vie du sujet mais qui souvent se prolonge toute la vie. Cette perturbation de la parole qui affecte plus de 1% de la population, a des répercussions graves sur le psychisme et l'adaptation sociale de l'individu qui en souffre. Souvent, celui-ci restreint ses activités sociales et limite ses options professionnelles en fonction de son problème. Pourtant, placé devant ces faits, le sujet a peu de recours, les possibilités de traitement étant rares.

Dans le présent article, nous nous proposons de faire une description du bégaiement au point de vue clinique, une revue des différentes théories proposées pour l'expliquer, pour ensuite détailler une approche globale du traitement. Nous nous attarderons en particulier à une méthode que nous avons utilisée chez un groupe de sujets aux caractéristiques très précises. Enfin, nous allons exposer la procédure que nous appliquons pendant une expérience comparative.

DÉFINITION

Le bégaiement est un trouble neuropathique de la parole qui, dans la majorité des cas, se manifeste par une interruption du langage courant, par des mouvements spastiques de la musculature de la phonation, de l'articulation et de la respiration. Ce désordre moteur amène une impuissance transitoire à émettre certains phonèmes ou à enchaîner différents mouvements articulatoires mais sans troubles parétiques. Il en résulte un embarras plus ou moins grand dans la parole caractérisé par des hésitations,

de la répétition saccadée, de la suspension pénible et même l'empêchement complet de la faculté d'articuler.

On peut considérer deux aspects dans le bégaiement : un aspect objectif somatique et un aspect subjectif psychologique.

Au point de vue somatique, on observe une interruption du rythme du langage courant avec des spasmes des muscles de la phonation, de l'articulation et de la respiration. Cette contraction musculaire est mesurable par l'électromyogramme et par le pneumogramme.

Pendant l'accès de bégaiement, on peut d'abord observer et palper les mouvements spasmodiques du larynx. Ces constatations sont confirmées à l'aide d'appareils électroniques. On peut ainsi étudier l'activité des structures du larynx lors des paroxysmes musculaires à l'aide d'un phonoscope. Ces spasmes aboutissent parfois à un signe considéré pathognomonique du bégaiement de longue durée, c'est-à-dire, la production inspiratoire de phonèmes.

Il existe, parallèlement, des troubles de mouvements articulatoires qui se présentent surtout pour les consonnes au début du mot. Certaines consonnes sont plus redoutées par les bègues, par exemple les explosives, le p, le t et le k, quoique n'importe quelle consonne peut devenir source d'appréhension. Pour vaincre la difficulté à prononcer ces phonèmes, le bègue fait un effort articulatoire supplémentaire en faisant une hyperpression au niveau de l'expiration ou parfois même par une inspiration sonore. Les consonnes peuvent être craintes à cause du souvenir de l'échec d'un mot commençant par cette consonne spécifique.

¹ Psychiatre, Hôpital St-Jean de Dieu. Professeur visiteur, INRS-Santé, Montréal.

² Professeur, INRS-Santé, Hôpital St-Jean de Dieu, Montréal.

Il semble superflu de dire que la respiration est normale chez les bègues lorsqu'ils ne parlent pas. Cette démonstration pneumographique a été faite au repos. Dès que le bègue commence à parler cependant, le rythme du tracé costal et abdominal est instantanément modifié ; il y a dissipation du souffle de façon excessive avant même qu'une première parole soit émise. Le bègue manque d'air finalement pour prononcer les mots ; il doit alors compenser par de grandes inspirations irrégulières. Il existe donc des troubles de coordination des mouvements inspiratoires et expiratoires ¹.

Lorsqu'un bègue parle, il présente également des mouvements associés, encore appelés syncinésies, dans les différents groupes musculaires soit de la mimique ou de la « gestuelle ». Gutzmann ² fait la distinction entre deux types de mouvements associés qu'il intitule primaires ou secondaires. Les premiers sont des mouvements syncinétiques surtout des muscles de la face dus à l'irradiation des mouvements volontaires des muscles de la phonation. Les mouvements secondaires, par contre, sont conscients et servent à diminuer la difficulté à parler. Certains bègues vont serrer les poings de façon spasmodique ou encore taper le sol avec le pied.

On décrit généralement deux formes de bégaiement : clonique et tonique. Les clonies se caractérisent par des contractions répétitives de très courte durée et produisent une réitération des syllabes ou des mots complets. La forme tonique, au contraire, présente une tension continue des muscles de la phonation et aboutit à une impossibilité d'émettre correctement un son ou encore le prolonge anormalement. Le sujet semble incapable de procéder au son suivant. Ces symptômes donnent au langage du bègue son empreinte typique et interrompent le cours fluide de la parole. Le bégaiement en bas âge débute en général par la forme clonique ; il peut continuer de cette façon ou évoluer vers la phase tonique plus grave. Les formes mixtes existent également, comme le décrit l'école viennoise de Fröeschels ³.

Au point de vue psychologique, le bégaiement est caractérisé par la logophobie ou la peur de parler. Cette peur peut être causée par des situations sociales différentes, des mots spécifiques, des sons particuliers ou encore des objets précis tels que le téléphone. Comme dans toute phobie, il y a deux éléments fondamentaux : premièrement, l'expectative anxieuse de se voir affronter une situation que l'on redoute ; deuxièmement, la conduite d'évitement qui fait que tout phobique, y compris le bègue, cherche à fuir la situation anxiogène spécifique. Dans le cas du bègue,

celui-ci évite le mot dans lequel il pourrait aboutir à un bégaiement. Cette attitude d'expectative anxieuse maintient le bègue dans un état de tension permanente, dans une situation d'attente d'un danger que peut représenter une situation sociale devant laquelle il appréhende de bégayer. Certains développent un lexique auxiliaire qui leur sert à éviter certains mots ou lettres spécifiques. Ils prévoient l'obstacle et recherchent un synonyme qui leur permettra de véhiculer l'information sans achopper sur la lettre ou le mot craint.

INCIDENCE

Diverses sources statistiques sont d'accord pour estimer l'incidence du bégaiement à 1% de la population, accordant une prédominance de 4 pour 1 au sexe masculin ⁴. Cette incidence différente entre les sexes augmenterait avec l'âge, mais elle est encore inexplicée. Tous les pays, toutes les races, toutes les langues sont affectés. Étant donné que le bégaiement se développe en général en bas âge, en même temps que le langage, c'est au niveau de l'école élémentaire que l'on retrouve le plus grand nombre de bègues. Cependant, il y a une tendance à la disparition spontanée de ce problème dans 80% des cas ⁵. L'incidence, selon les pays, varie entre 3 et 5% au niveau scolaire. Il semble exister dans certaines familles une hérédité prédisposante ^{1, 3, 8}. La concordance dans les couples de jumeaux univittellins est presque parfaite. Dans les autres cas, le facteur génétique est difficile à isoler du facteur familial et social.

Le bégaiement se retrouve chez des sujets de niveaux d'intelligence variables et de statuts socio-économiques divers, chez des malades psychiatriques aussi bien névrotiques que psychotiques, voire même dans divers tableaux neurologiques. Il n'est pas rare de voir en clinique des schizophrènes, des hystériques, des psychopathes ou encore des maniacodépressifs qui bégaiement ⁶. L'observation de cas de bégaiement dans toute une variété de maladies tant psychiatriques que neurologiques pose des problèmes conceptuels et théoriques, car plusieurs auteurs décrivent cette affection comme une névrose en soi ou une affection neurologique.

THÉORIES DU BÉGALEMENT

A) *Psychanalyse* :

Pour les psychanalystes et en particulier Fenichel ⁷, le bégaiement fait partie des névroses de conversion pré-génitale. On entend par conversion, l'expression par le corps de représentations psychiques conflictuelles refoulées aboutissant à des symptômes physiques moteurs ou sensitifs. Pour Fenichel, alors que

la symptomatologie est de la nature d'une conversion, la structure mentale du sujet correspond à celle de l'obsédé. Les symptômes du bégaiement révèlent, comme dans d'autres conversions, sa nature de conflit entre deux tendances antagonistes. Le sujet montre son désir de dire quelque chose tout en affichant en même temps sa pulsion contraire. Ceci est le résultat d'une signification quelconque inconsciente de la parole portant soit sur le contenu verbal, soit sur le sens général de la phonation, de la fonction même de parler. Comme chez les obsédés, la psychanalyse des bègues révèle que la parole chez ces personnes a régulièrement une signification sadique anale ; parler signifie d'abord le jaillissement de mots obscènes pour ensuite signifier un acte agressif dirigé contre l'auditeur. La difficulté primordiale du traitement psychanalytique des bègues réside dans ce que le trouble est au niveau même du langage alors que ce dernier est l'instrument de traitement. Le pronostic d'ailleurs de ces analyses est le même que pour les obsessions, c'est-à-dire, réservé.

B) Théories de l'apprentissage :

Depuis quelques années, plusieurs auteurs ont tenté d'expliquer le bégaiement du point de vue des théories de l'apprentissage^{8, 9, 10, 11, 12}. Le langage des jeunes enfants présente de nombreuses hésitations physiologiques qui disparaissent avec l'âge. Certains parents, craignant le début d'un bégaiement, corrigent, réprimandent ou même punissent l'enfant réduisant ainsi leur propre anxiété. L'enfant, par conséquent, devient conscient de ses erreurs, celles-ci le rendant progressivement plus anxieux à une période importante du développement de son langage. Tenant compte de cette élaboration, Johnson⁹ explique le bégaiement comme représentant un comportement d'évitement qui sert à réduire l'anxiété. Ce comportement serait renforcé parce que le bégaiement est immédiatement suivi d'un mot réussi donc d'un soulagement de l'anxiété.

Plus cohérente nous paraît l'explication de Brutton et Shoemaker¹⁰ qui considèrent le bégaiement comme ne réduisant pas l'anxiété mais, au contraire, comme représentant la désorganisation d'une réponse motrice complexe survenant dans des situations à haute teneur émotive. Cette désorganisation est une réaction dysrythmique spontanée mais qui éventuellement devient apprise et intensifiée parce qu'elle produit des réactions négatives chez l'auditeur, ce qui en retour augmente encore plus l'anxiété.

Sheehan⁸ a formulé le problème comme suit : la perception du mot et son anticipation produit l'anxiété qui cause le bégaiement ; celui-ci est renforcé

parce qu'il précède l'émission correcte du mot avec soulagement consécutif de l'anxiété. Par ailleurs, il a élaboré davantage cette approche en introduisant la notion de conflit en relation avec le bégaiement. D'après lui, les deux faits essentiels que toute théorie du bégaiement doit expliquer sont le blocage et le déblocage subséquent du flot de la parole. L'interruption s'explique lorsqu'on considère le bègue placé dans une situation conflictuelle d'approche-évitement, situation qui s'aggrave au fur et à mesure que le mot appréhendé approche. Le langage est un but désiré mais appréhendé en même temps. Comme Sheehan le dit lui-même : « Parler implique la promesse de communication mais aussi la crainte de bégayer ; le silence élimine temporairement la crainte de parler, mais au prix de l'abandon de cette communication. »

Cet auteur établit cinq niveaux de conflit dans le bégaiement :

- 1) Au niveau du mot : conflit entre le désir de prononcer et le désir d'éviter ou de fuir le mot.
- 2) Au niveau des situations : le conflit entre parler et ne pas parler dans une situation qui provoque l'anxiété par rapport au bégaiement.
- 3) Au niveau émotif : le conflit dû à la signification personnelle du mot, à la sémantique particulière de l'individu.
- 4) Au niveau de la relation : le conflit secondaire à l'interaction entre des individus en particulier.
- 5) Au niveau de la protection du moi : le conflit survenant dans des situations menaçantes qui impliquent particulièrement les aspirations individuelles du sujet.

Après avoir expliqué ainsi l'interruption de la parole, Sheehan interprète le déblocage ainsi : le fait de bégayer réduit la peur qui l'a occasionné de façon telle que, pendant l'interruption, il y a une diminution suffisante de la peur qui détermine le bégaiement. Ceci a pour effet de résoudre le conflit, permettant l'émission du mot bloqué.

C) Conditionnement opérant :

Pour Goldiamond¹¹, la stabilité du bégaiement est expliquée dans une perspective de conditionnement opérant car ce trouble de la parole peut être renforcé par deux contingences possibles : soit qu'il provoque une récompense, c'est-à-dire l'attention de l'auditeur, soit qu'il retarde ou élimine la possibilité d'une punition. Ainsi, la crainte d'une punition, lorsqu'un sujet est incapable de répondre à une question, peut être éliminée en bégayant, car la personne se donne le temps pour penser à la réponse

exacte et en plus, de toute façon, ce trouble attire la sympathie de l'auditeur.

Pour Travis¹³, la présence d'un interlocuteur active chez le bègue des pensées et des sentiments inadmissibles provoquant ainsi une peur de la révélation de ce qui est inexprimable. Le sujet se défend contre la divulgation de ses pensées, de ses sentiments en bégayant. Le bègue accepte donc la punition sociale pour son bégaiement, afin d'éviter une plus grande punition s'il disait ce qu'il pense ; ce qui revient à dire que le bégaiement est une récompense au fait de ne pas révéler des secrets coupables qu'on a jugés être dangereusement menaçants.

D) *Théories organiques :*

Certains chercheurs et certains cliniciens considèrent le bégaiement comme un désordre fondamentalement organique quoiqu'ils admettent l'existence de facteurs psychologiques familiaux et sociaux. Parmi ceux-ci, Karlin¹⁴ a émis l'hypothèse selon laquelle le bégaiement serait dû à un retard ou à un ralentissement de la myélinisation des aires corticales associatives impliquées dans le langage. Le degré de myélinisation est considéré en corrélation étroite avec le fonctionnement neurophysiologique. Il a été établi que premièrement, cette myélinisation est plus précoce chez la fille que le garçon ; deuxièmement, que la myélinisation ne progresse pas à un rythme uniforme et troisièmement, qu'elle procède selon l'ordre suivant : d'abord les fibres sensorielles, ensuite les fibres motrices et finalement les fibres associatives. Ces faits expliqueraient l'épidémiologie du bégaiement qui se retrouve plus fréquemment chez le garçon et qui peut disparaître en vieillissant. En effet, les processus de myélinisation peuvent continuer jusqu'à l'âge de 20 ans. Vogt¹⁵ situe le siège cérébral du bégaiement au niveau strio-pallidal et ajoute que certaines perturbations secondaires à l'encéphalite ressemblent étroitement aux clonies du bègue. Nous avons nous-mêmes pu constater l'apparition de clonies chez quatre sujets vraisemblablement secondaires à l'administration d'un antidépresseur expérimental. Ce médicament semble parfois provoquer une réaction extrapyramidale spécifique au niveau des masséters et des autres muscles de la phonation¹⁶. Cette réaction est réversible lors de l'arrêt de la médication et soulagée par les antiparkinsoniens.

E) *Théories cognitives :*

Dans la fonction linguistique, nous pouvons distinguer trois niveaux : la fonction appétitive, c'est-à-dire le désir de parler lequel peut être affecté en particulier par les troubles émotionnels familiaux qui

aboutissent parfois à des retards simples du langage chez l'enfant ; deuxièmement, la fonction ordinatrice et troisièmement, la fonction de réalisation, c'est-à-dire la coordination des mouvements nécessaires à la parole. Chez les bègues, selon Pichon et Borel-Maisonny¹⁷, les fonctions appétitives et de réalisation sont indemnes ; par contre, la fonction ordinatrice serait atteinte. Il existe, selon ces auteurs, deux formes de pensées : la forme sensu-actorielle dans laquelle la figuration mentale s'opère avec les images qu'ont laissées les souvenirs sensoriels et la forme lingui-spéculative où la représentation mentale s'opère en mots. Cette dernière permet l'abstraction, la logique, la communication ; elle est spécifique à l'être humain. Chez les bègues, il existerait une insuffisance lingui-spéculative, la pensée ne jaillit pas assez vite sous cette forme. Les bègues n'auraient pas l'immédiateté linguistique, ne pouvant pas traduire les perceptions et les images sensorielles en mots.

F) *Théories perceptuelles :*

L'organisme reçoit continuellement des informations de l'intérieur et de l'extérieur et il réagit à ces informations d'après son expérience, de façon à produire le comportement le mieux adapté à la situation. En ce qui concerne le langage, l'organisme reçoit une rétroaction (feedback) de trois façons : l'air, l'os et les sensations kinesthésiques. Certains auteurs¹⁸ considèrent le bégaiement comme un défaut perceptuel. On sait que les troubles du langage peuvent être provoqués chez des personnes normales lorsqu'elles sont soumises à un DAF, c'est-à-dire un « Delayed Auditory Feedback », une rétroaction différée de l'information auditive¹⁹. Les troubles du langage résulteraient du conflit entre les différentes informations rétroactives puisque l'absence totale de rétroaction n'engendre pas ces troubles. Les chercheurs ont proposé qu'une asynchronie similaire de la rétroaction auditive existerait dans le bégaiement et, que de ce fait, les bègues souffriraient plutôt d'un défaut de perception. Ceux-ci reçoivent continuellement des informations fausses ou conflictuelles du langage qu'ils émettent. De cette façon, il n'est pas surprenant s'ils répètent continuellement les signaux ou même si parfois ils cessent complètement l'émission de sons. Cette théorie précise que le défaut de perception serait au niveau de la rétroaction osseuse. Cependant, les études sur le DAF sont très peu nombreuses et les résultats ne sont ni clairs, ni consistants.

TRAITEMENT DU BÉGALEMENT

En guise de projet pilote, nous avons traité sept cas de bégaiement selon une méthode qui vise à

diminuer la peur du bègue devant l'acte de la parole et devant les situations provoquant ou aggravant le bégaiement. Les sept cas avaient la caractéristique commune de présenter un bégaiement phobique avec expectative anxieuse devant certains mots ou certaines situations ainsi qu'une conduite d'évitement spécifique. Ils n'avaient pas d'autres traits psychopathologiques névrotiques, soit hystériques, soit obsessionnels.

La méthode comprend les aspects suivants :

a) Psychothérapie : c'est-à-dire un processus d'interaction sociale entre le thérapeute et le sujet par lequel le premier tente de provoquer l'apparition de comportements sociaux adaptés chez le deuxième.

Par la psychothérapie, on espère supprimer la peur de parler. C'est cette peur de parler qui mène à l'auto-observation qui, à son tour, provoque ou aggrave le bégaiement. A l'aide de cette psychothérapie, nous essayons de faire accepter le trouble de langage et faire admettre au sujet que la crainte de parler est irrationnelle. Il doit arriver à la conviction qu'il peut parler normalement mais que pour ceci, il ne doit faire aucun effort car, et ceci est paradoxal chez le bègue, mieux l'individu veut parler, plus il devient anxieux et plus il bégaie. Il faut, dès le début, gagner la confiance du bègue et se présenter devant lui avec une attitude rassurante. Nous croyons que c'est l'élément de persuasion qui est à la base de tout traitement du bégaiement phobique et que toutes les autres méthodes utilisées réussissent dans la mesure où le bègue a confiance dans le traitement qu'on lui propose et dans la mesure où le traitement donne des résultats notables dès le début. Une fois qu'une légère amélioration s'amorce, la confiance est acquise et le succès appelle le succès.

b) Auto-hypnose : on apprend au sujet la technique de l'auto-hypnose qu'il pratiquera par la suite de façon régulière 2 ou 3 fois par jour pendant 15 ou 20 minutes, seul à la maison.

L'auto-hypnose a une action sédative très appréciée du bègue qui, après un exercice de relaxation hypnotique, se sentant plus calme, parle mieux. Cet effet tranquilisant peut durer d'une demi-heure à plusieurs heures.

c) Conversation en état de relaxation hypnotique avec verbalisation itérative : on demande au sujet de répéter des sons, des mots ou d'imaginer et verbaliser des situations présentant des difficultés particulières pour le sujet.

Les cliniciens ont remarqué depuis longtemps que plusieurs bègues éprouvent peu de difficulté à parler

sous hypnose. La relaxation semble inhiber l'anxiété qui trouble la parole. Ceci donne une nouvelle confiance au bègue qui s'entend parler normalement en présence d'autrui pour la première fois.

d) Confrontation progressive du sujet avec des situations provoquant ou aggravant le bégaiement : habituellement, cette confrontation est faite après déconditionnement sous hypnose de l'anxiété liée à des situations spécifiques. Par exemple, si un bègue a peur de parler au téléphone, il fera d'abord des appels téléphoniques à des membres de sa famille, puis à des amis avec lesquels il se sent à l'aise ; progressivement, il devra téléphoner à des personnes connues, ensuite inconnues, de plus en plus anxieuses.

e) Exercices de lecture : le bègue doit lire tous les jours à haute voix pendant quelques minutes. En général, le bègue lit bien ou avec quelques fautes mineures. De fait, de s'entendre bien lire lui donne de l'assurance et sa confiance dans le succès du traitement s'en trouvera augmentée. Conséquemment, l'acte de la parole perd beaucoup de l'anxiété qui y est rattachée.

f) Série verbale : on demande au sujet, en présence du thérapeute, d'évoquer des séries de mots commençant par une lettre spécifique. Ceci est particulièrement difficile pour le bègue à cause de l'anxiété inhibitrice de l'association. Cet exercice vise à renforcer l'assurance du bègue dans la rapidité de sa pensée. Progressivement, les mots devront commencer par des lettres de plus en plus redoutées. Avec la pratique, l'anxiété reliée à ces lettres diminuera. Le bègue qui se disait incapable de trouver plus de trois ou quatre mots, effectue des listes de plusieurs dizaines.

g) Formation de phrases : le sujet doit évoquer une phrase à partir d'un mot suggéré par le thérapeute. Cette habileté d'associer rapidement est détériorée chez le bègue à cause de l'anxiété. Comme pour les autres activités déjà décrites, une progression du plus facile au plus difficile est suivie. La réussite de chaque étape sert à augmenter la confiance et à diminuer l'anxiété.

Le tableau fait état des caractéristiques des sept sujets du projet pilote traités selon la méthode décrite ci-haut. L'histoire familiale révèle que les cas 1 et 2 sont frères ; dans cette même famille, le père, un oncle maternel et un jeune frère bégaient aussi. D'autre part, les cas 5 et 6 sont cousins et le numéro 3 a un frère jumeau univitellin qui présente le même trouble du langage. Quoique nous n'ayons pu mettre en évidence d'antécédents chez les autres sujets, la tendance logopathique familiale est claire.

TABLEAU I

#	Sujets		Maladie		Durée en années	Traitement	
	Sexe	Age	Forme	Intensité		Nombre de séances	Postcure en mois
1	♂	14	Tonique	Grave	10	10 4 = 50' 6 = 30'	20
2	♂	14	Clonique	Grave	9	7 7 = 30'	6
3	♂	28	Clonique	Grave	24	14 5 = 50' 9 = 30'	20
4	♂	31	Tonique	Très grave	26	13 2 = 50' 11 = 30'	22
5	♀	19	Clonique	Grave	15	37 37 = 50'	4
6	♀	40	Tonique	Très grave	36	57 36 = 50' 21 = 30'	2
7	♂	18	Tonique	Très grave	15	35 = 30'	

Au point de vue sexe, nous retrouvons cinq hommes et deux femmes, ce qui est un peu plus élevé que la distribution habituelle mais nous croyons que cet écart est dû au petit nombre de sujets. Le niveau de scolarité varie du secondaire au degré universitaire.

Le début du problème se situe toujours en bas âge, c'est-à-dire au moment où le langage se développe et la durée de la maladie varie de neuf à trente-six ans. Nous retrouvons quatre formes toniques et trois formes cloniques. Nous rappelons que selon l'école viennoise de Fröeschels, la forme tonique serait plus grave et serait un développement ultérieur de la forme clonique, ce qui est confirmé par la clinique.

Pour estimer l'intensité du bégaiement, nous utilisons l'observation du sujet en entrevue. Son fonctionnement social est évalué à la lueur de son adaptation au travail et dans ses relations interpersonnelles. Par exemple, avant la thérapie, les sujets 3 et 5 étaient incapables d'utiliser le téléphone ou le faisaient avec beaucoup de difficulté et d'appréhension alors que la nature de leur travail exigeait l'emploi de cet appareil. Tous les autres sujets présentaient cette même crainte du téléphone et l'utilisaient seulement lorsque contraints. Aucun sujet n'a pu expliquer cette difficulté particulièrement « incapacitante » dans notre société.

Dans l'ensemble, les résultats sont très satisfaisants. Ainsi, tous les sujets ont perdu la crainte du

téléphone et s'en servent maintenant régulièrement. Deux d'entre eux l'utilisent même comme instrument de travail. Les situations anxiogènes particulières sont disparues. Les cinq premiers sujets ne bégaiant plus du tout en entrevue tout en présentant parfois quelques hésitations dans la vie de tous les jours.

Une évaluation en postcure révèle qu'après plusieurs mois, les améliorations se maintiennent ou continuent de progresser. Nous n'avons pas pu retrouver de traces de symptômes substitutifs. Au contraire, la vie des bègues s'est déroulée de façon plus harmonieuse.

Après ce projet pilote, nous avons commencé une étude expérimentale pour comparer les différentes méthodes de traitement du bégaiement qui sont incluses dans le traitement global que nous avons offert aux sujets que nous venons de décrire.

Dans cette étude expérimentale, nous comparons : 1) le training autogène de Schultz²⁰ qui est un traitement pour réduire l'anxiété ; 2) la désensibilisation systématique mais sans toutefois utiliser de relaxation contrairement à la technique standard de Wolpe²¹ afin de tenter d'éteindre des comportements bègues spécifiques sans cependant agir directement sur l'anxiété par la relaxation ; 3) un traitement de réadaptation comprenant des exercices de lecture, d'évocation de séries verbales et de formation de phrases. Soixante sujets seront traités par deux thérapeutes expérimentés dans ces techniques, après attribution au hasard à l'un des trois traitements ou

à un groupe témoin selon un plan de blocs casualisés. L'anxiété des sujets et le bégaiement seront évalués par des échelles psychométriques au temps 0 et 12 semaines après le début du traitement. Des mesures objectives, telles que le débit syllabique par minute et le taux d'erreurs en trois minutes de conversation et trois minutes de lecture seront effectuées. Les entrevues seront enregistrées et codées afin que les juges soient dans une situation aveugle quant au temps de l'expérience et au traitement utilisé lors de cette mesure. Une évaluation sera effectuée en postcure, six mois après le traitement. Des mesures subjectives (l'auto-évaluation et l'évaluation par la famille) du bégaiement ainsi qu'une échelle d'anxiété (IPAT)²² et un indice névrotique (Willoughby)^{23, 24} seront complétées avant et après le traitement. Une analyse de variance pour blocs casualisés sera effectuée sur les données, de même que des comparaisons deux à deux. S'il y avait des corrélations entre les données initiales et finales, une analyse de covariance sera faite.

Résumé

Les théories pour expliquer le bégaiement sont multiples. Certaines sont plutôt psychologiques et font le point soit sur des régressions libidinales, soit sur des défauts d'apprentissage. D'autres théories sont neurologiques et évoquent un retard de la myélinisation des aires corticales associatives ou une atteinte strio-pallidale pour expliquer ce trouble du langage. Certains ont émis l'opinion qu'une déficience de la fonction lingu-spéculative du langage entraîne un défaut de la représentation mentale des mots. Finalement, certains chercheurs blâment une perturbation de la rétroaction sensorielle auditive osseuse. Ce trouble amènerait une désynchronisation de la pensée de la parole par rapport à son émission.

Les auteurs rapportent ensuite, en guise de projet pilote, les résultats du traitement de sept cas par un ensemble de techniques visant à diminuer l'anxiété de ces sujets reliée à l'acte de la parole.

Chaque constituant de ce traitement global qui a semblé efficace a été isolé et décrit. Ils feront l'objet d'une étude comparative expérimentale pendant laquelle soixante sujets seront assignés au hasard à un groupe témoin ou à un de trois traitements soit : la relaxation de Schultz, la désensibilisation sans relaxation ou la réadaptation par exercices.

Summary

There are numerous theories to explain the origin of stuttering. Some focus on the psychological causes, blaming either regression of the libido to a pre-genital level or defects of the learning process. Others, while admitting the

existence of socio-psychological contributions to the problem tend to incriminate neurological deficits, some considering the retarded myelination of the cortical associative areas of language, others defects of the strio-pallidal system.

A number of researchers have described a linguistic speculative deficiency of cognition in stuttering. This function of thought is responsible for abstraction, for representation in the form of words. Finally, work with delayed auditory feedback seems to indicate that stutterers could have abnormal bone auditory feedback of their own speech thereby causing a desynchronization.

The authors then describe a pilot project wherein seven patients were treated by a global approach that aimed at reducing anxiety in the speech situation. Each component of this treatment was isolated and described. Then, in a comparative controlled study involving sixty subjects, three active treatments will be compared to a control group: autogenic training (Schultz type relaxation), desensitization (Wolpe's method without relaxation) and rehabilitation by exercises.

BIBLIOGRAPHIE

1. Seeman, M.: Les troubles du langage chez l'enfant. Les Presses de l'Université Laval, 213-215, 1967.
2. Gutzmann, H.: dans « Les troubles du langage chez l'enfant » (M. Seeman, M.). Les Presses de l'Université Laval, 217, 1967.
3. Froeschels, E.: dans « Le bégaiement: sa nature et son traitement » (E. Pichon et S. Borel-Maisonny). Masson et Cie Editeurs, 19-20, Paris, 1971.
4. Michaux, L.: Psychiatrie infantile. Les Presses Universitaires de France, 128, Paris, 1967.
5. Martyn, M. et Sheehan, J.: Onset of stuttering and recovery. *Behav. Res. and Ther.*, 6: 295-307, 1968.
6. Barbara, D.: A psychosomatic approach to the problem of stuttering in psychotics. *Am. J. Psychiat.*, 188-195, sept. 1946.
7. Fenichel, O.: La théorie psychanalytique des névroses. Les Presses Universitaires de France, t. I: 379-385, Paris, 1953.
8. Sheehan, J.: Stuttering: research and therapy. Harper and Row Publishers, 4-34, New York, 1972.
9. Johnson, W. (ed.): The onset of stuttering. University of Minnesota Press, Minneapolis, 1959.
10. Brutten, E.J. et Shoemaker, D.J.: The modification of stuttering. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1968.
11. Goldiamond, I.: Stuttering and fluency as manipulatable operant response classes. Research and behavior modification, Krasner, L. et Ullmann, E.P. (eds.), Holt, 106-156, New York, 1965.
12. Wischner, G.J.: Stuttering behavior and learning: a preliminary theoretical formulation. *J. Speech Hear. Dis.*, 15: 324-335, 1950.
13. Travis, L.E. (ed.): Handbook of speech pathology and audiology. Appleton-Century-Crofts, chap. 39, 1011-1014, New York, 1971.
14. Karlin, I.W.: Stuttering: basically an organic disorder. *Logos*, 2: 61-63, 1959.
15. Vogt: dans « Les troubles du langage chez l'enfant » (M. Seeman). Les Presses de l'Université Laval, 230, 1967.
16. Roy, J.Y., Pinard, G., Hillel, J., Gagnon, M.A. et Tétrault, L.: Evaluation comparative de la dibencycladine (Ludiomil) et de l'imipramine chez le déprimé psychotique. *Int. J. Clin. Pharmacol. & Ther.*, 7: 1, 54-61, février 1973.
17. Pichon, E. et S. Borel-Maisonny: Le bégaiement: sa nature et son traitement. Masson et Cie, 15-17, Paris, 1971.
18. Cherry, C. et Sayers, B. McA.: Experiments upon the total inhibition of stammering by external control and some clinical results. *J. Psychosom.*, 1: 233-246, 1956.
19. Yates, A.: Behavior therapy. John Wiley and Sons, chap. 6, 118, New York, 1972.
20. Schultz, J. et Luthe, W.: Autogenic therapy: vol. I: Autogenic methods et vol III: Applications in psychotherapy. Grune and Stratton, New York, 1969.
21. Wolpe, J.: Psychotherapy by reciprocal inhibition. Stanford University Press, 139-165, Stanford, California, 1958.
22. Cattell, R.B. et Sheier, I.H.: The meaning and measurement of neuroticism. Ronald Press, New York, 1961.
23. Willoughby, R.R.: Norms for the Clark-Thurstone Inventory. *J. Soc. Psychol.*, 5: 91-97, 1934.
24. Hestand, R., Howard, D. et Gregory, R.: The Willoughby schedule: a replication. *J. Behav. Ther. & Exper. Psychiat.*, 2: 111-112, 1971.

ÉTUDE PILOTE DU SCH-12679 CHEZ DES ARRIÉRÉS MENTAUX PROFONDS PRÉSENTANT DES TROUBLES GRAVES DU COMPORTEMENT

J.-M. ALBERT, F.R.C.P.(C)¹, Y. LANGLOIS, M.D.² et L. GRAVEL, i.l.³

INTRODUCTION

Même si des progrès importants ont été réalisés dans le traitement médico-psycho-social des états d'arriération mentale, il n'en demeure pas moins qu'un bon nombre de ces malades présentent des problèmes majeurs de thérapeutique médico-psychiatrique.

Les arriérés mentaux profonds manifestent souvent des troubles de comportement et des conduites sociales qui nécessitent des interventions psycho et pharmacothérapeutiques. Le contrôle et la réduction de la symptomatologie agressive et auto-mutilatrice ne sont parfois pas facilement réalisés même avec l'utilisation judicieuse des psycholeptiques modernes. De plus, les techniques de thérapie comportementale et de milieu, appliquées seules ou en association avec les médicaments, fournissent, pour ce type de malades, des résultats insuffisants.

Le SCH-12679 est une benzazépine: N-méthyl-1-phényl-7, 8, diméthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-3-benzazépine. Les études de pharmacologie animale et humaine démontrent que cette nouvelle substance exerce une action au niveau du système nerveux central. De plus, le profil d'activité comportementale de cette benzazépine ressemble en partie à celui de la chlordiazépoxyde et en partie à celui de la perchénazine. Comme la chlordiazépoxyde, le SCH-12679 calme le comportement agressif de la souris et du singe sans toutefois s'accompagner de manifestation neurologique (ataxie, somnolence). De même, l'activité du SCH-12679 se rapproche de celle d'un neu-

roleptique, la perchénazine, sans pour autant en présenter l'effet cataleptique et toutes les propriétés de type autonome, en particulier l'effet α bloqueur.

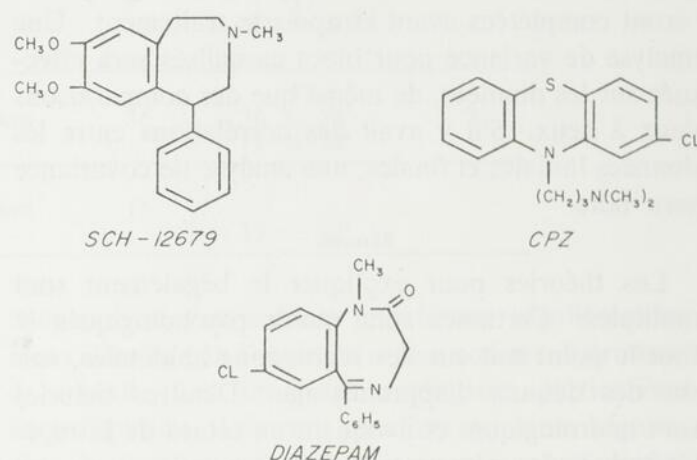


Fig. 1 — SCH-12679: N-méthyl-1-phényl-7,8, diméthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-3-benzazépine. CPZ: chlorpromazine. Diazépam.

Les études de tolérance de la phase I du SCH-12679, effectuées chez des malades schizophrènes, permirent d'établir que cette substance était, d'une part tolérée à des doses variant de 15 mg à 3600 mg par jour, et, d'autre part, était de toxicité faible^{1,3}.

Du point de vue thérapeutique, ces études, destinées principalement à l'évaluation de la tolérance, n'ont pas laissé entrevoir de propriétés antipsychotiques chez les quelques schizophrènes chroniques étudiés.

Il fut décidé que la première étude d'efficacité de la phase II serait faite chez des malades présentant un comportement agressif non contrôlé par les moyens thérapeutiques usuels.

Avant de procéder à une telle étude, il devenait nécessaire de rechercher les doses efficaces du SCH-12679 pouvant contrôler les principales conduites agressives des malades choisis pour cette étude de phase II.

SUJETS ET MÉTHODES

À cette fin, la présente étude a porté sur quatre malades (2 hommes et 2 femmes) présentant un état

¹ Professeur titulaire, INRS-Santé, Université du Québec. Directeur, Institut de recherches psychiatriques, Hôpital Saint-Charles, Joliette.

² INRS-Santé, Université du Québec.

³ Infirmière, Hôpital Saint-Charles, Joliette.

— Projet subventionné par Schering Corporation.

— Mots clés:

benzazépine
SCH-12679
arriération mentale
troubles du comportement

Adresse postale de l'auteur principal:

J.-M. Albert, Institut de recherches psychiatriques de Joliette, Hôpital Saint-Charles, Joliette, Québec.

d'arriération mentale profond (Q.I. inférieur à 25) et des troubles graves du comportement caractérisés par des manifestations intenses de violence, de colère, d'auto-mutilation, d'agitation et d'hyperactivité. Les deux malades de sexe masculin étaient âgés respectivement de 24 et 27 ans, tandis que les deux malades de sexe féminin étaient âgées de 23 et 27 ans.

Ces quatre sujets présentaient une agressivité telle qu'ils devaient être gardés en milieu fermé et, la majeure partie du temps, sous contention physique. Ces malades ne souffraient ni de schizophrénie, ni d'épilepsie psychomotrice et ils étaient exempts de toute anomalie de la fonction rénale, de la fonction hépatique ou de la fonction cardiaque.

Les critères de mesure pour évaluer l'efficacité du SCH-12679 et ainsi en déterminer les doses utiles, ont été les suivants: l'évaluation clinique globale, l'échelle modifiée d'appréciation symptomatique de l'agressivité. Cette échelle, construite par Rajotte² et modifiée par nous, tient compte de la fréquence et de l'intensité des symptômes suivants: violence, clastomanie, colère, auto-mutilation, turbulence, agitation, hyperactivité, masturbation ou autre activité sexuelle (Tableau I).

TABLEAU I
RÉGIME POSOLOGIQUE

Jour	mg tid
1	25
2	25
3	50
4	50
5	75
6	75
7	100
8	100
9	125
10	125
11	150
12	150
13	
14	
15	

La tolérance du SCH-12679 fut appréciée par les examens cliniques et paracliniques ci-après énumérés:

1) une liste d'effets secondaires; 2) l'électrocardiogramme; 3) l'analyse d'urines; 4) les transaminases; 5) les phosphatases alcalines; 6) la bilirubine; 7) un hémogramme complet; 8) l'urée sanguine.

L'évaluation clinique globale, l'échelle d'évaluation symptomatique de l'agressivité et la liste des effets secondaires furent complétées et par l'investi-

gateur principal et par l'infirmière de recherche. Il faut noter qu'en aucune circonstance les évaluateurs n'avaient accès aux feuilles d'évaluation déjà complétées et que ces échelles étaient remplies de façon indépendante par ceux-ci. De plus, l'appréciation de l'agressivité par l'investigateur principal et l'infirmière de recherche différait de la façon suivante: l'investigateur principal notait à partir d'un examen direct du malade tandis que l'infirmière de recherche se basait sur le témoignage du personnel soignant de l'unité de traitement.

Avant l'administration de la médication expérimentale, les malades furent soumis à une période d'uniformisation de la médication d'une durée de deux semaines, au cours de laquelle la chlorpromazine fut administrée à une dose fixe de 300 mg par jour, répartie en trois doses égales de 100 mg, par voie orale. Durant cette période, les évaluations furent faites trois fois la semaine. L'évaluation clinique globale et la cote moyenne d'agressivité obtenue à la fin de la phase d'uniformisation constituèrent les cotes de l'état initial pour chacun des quatre malades (Tableaux III et IV). Les examens paracliniques furent pratiqués au début et à la fin de cette période.

Cette phase d'uniformisation terminée, les quatre malades ont été d'emblée placés sous SCH-12679, à doses croissantes selon un régime posologique pré-établi (Tableau I). Durant la phase expérimentale, les échelles de mesure de l'agressivité, les évaluations cliniques globales et la liste des effets secondaires furent complétées quotidiennement. Les analyses de laboratoire furent effectuées de façon hebdomadaire.

Il est à noter que deux des quatre malades (1 homme et 1 femme) souffraient d'épilepsie (grand mal) et qu'ils furent maintenus sous anticonvulsivants (phénobarbital et diphenylhydantoïne) tout au long de l'étude.

RÉSULTATS ET OBSERVATIONS

Le Tableau III montre les cotes obtenues à l'évaluation clinique globale de chacun des malades durant l'étude. A l'état initial, soit au dernier jour de la période d'uniformisation à la chlorpromazine, deux malades (F.D. et J.V.) montrent des signes d'amélioration légère, un malade (G.T.) demeure inchangé et l'état de la quatrième (R.C.) est aggravé. Sous l'effet du médicament à l'étude, trois des quatre sujets ont présenté des signes d'amélioration symptomatique. Seule la malade F.D., après avoir manifesté une baisse symptomatique à la dose de 375 mg par jour, se détériore deux jours plus tard à la dose de 450 mg.

TABLEAU II
ÉCHELLE D'AGRESSIVITÉ

— Estimez la fréquence et l'intensité du comportement.		
— Indiquez avec le chiffre approprié.		
Fréquence: 1 — jamais	Intensité: 1 — absent	
2 — une fois par jour	2 — présent mais peu marqué	
3 — quelques fois par jour	3 — marqué	
4 — plusieurs fois par jour	4 — très marqué	
	<i>Fréquence</i>	<i>Intensité</i> <i>F × I</i>
1. <i>Violent</i> : celui qui frappe ou qui bouscule un autre patient ou un membre du personnel.		
2. <i>Clastique</i> : celui qui lance, brise, déchire des objets.		
3. <i>Coléreux</i> : celui qui se fâche facilement ou se met en colère pour la moindre chose.		
4. <i>Auto-mutilateur</i> : celui qui se gratte au sang, se frappe ou se blesse.		
5. <i>Turbulent et bruyant, agité</i> : celui qui trouble la paix et le calme des autres, parle, chante, crie à haute voix.		
6. <i>Hyperactif</i> : celui qui est continuellement en état de mouvement sans aucun rendement utile, presque nul. Il saute d'une activité à l'autre.		
7. <i>Masturbation ou autre activité sexuelle</i> : celui qui se masturbe devant les autres, ou qui cherche à imposer ses avances hétéro ou homosexuelles refusées par l'autre.		

TABLEAU III
ÉVALUATION CLINIQUE GLOBALE

	<i>FD</i> ♀	<i>RC</i> ♀	<i>GT</i> ♂	<i>JV</i> ♂
Etat initial	3	5	4	3
25 mg t.i.d.	3	5	5	4
50 mg "	2	4	3	3
75 mg "	2	3	3	2
100 mg "	2	3	3	1
125 mg "	1	3	2	1
150 mg "	3	1	1	1

1 = Amélioration marquée.
2 = Amélioration modérée.
3 = Amélioration légère.
4 = Inchangé.
5 = Aggravation.

Les cotes d'agressivité sont présentées au Tableau IV. Ces cotes représentent et pour l'investigateur principal et pour l'infirmière de recherche, la moyenne de deux évaluations obtenue à chacun des six paliers de dose du SCH-12679.

La cote moyenne d'agressivité diminue pour tous les malades dès l'institution du SCH-12679 à la dose de 75 mg par jour. Cette diminution se poursuit avec l'augmentation de la posologie chez deux des quatre malades. Le malade J.V. par contre, atteint un plateau à la cote moyenne d'agressivité dès 25 mg. F.D., pour sa part, manifeste tout d'abord une bais-

se puis une augmentation de son agressivité sans pour autant que la symptomatologie agressive, telle que mesurée à l'échelle d'évaluation, atteigne l'intensité manifestée à l'état initial.

Analyses de laboratoire

Chez trois des quatre malades, les analyses de laboratoire sont demeurées dans les limites de la normalité durant la phase d'uniformisation et durant la phase expérimentale de l'étude. La quatrième, Mlle R.C., a montré, alors qu'elle recevait le SCH-12679 à une dose de 125 mg trois fois par jour et sans aucune médication associée, une augmentation des transaminases: SGPT: 140 (N:6-53 Reitman-Frankel), SGOT:77.4 (N: 5-40 Reitman-Frankel). Par contre la phosphatase alcaline, le thymol, le taux de prothrombine et de bilirubine, le BSP et les autres analyses sont demeurés sans particularité. Une semaine après la discontinuation de la médication, les transaminases étaient redevenues dans les limites de la normalité.

Électrocardiogrammes

Tous les électrocardiogrammes ont été interprétés par le même cardiologue qui n'avait aucun contact clinique avec les sujets de l'expérience et avec l'équipe traitante médicale et paramédicale. Les tracés électrocardiographiques enregistrés au cours de la

TABLEAU IV

COTE MOYENNE D'AGRESSIVITÉ

	F.D. ♀		R.C. ♀		G.T. ♂		J.V. ♂	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Etat initial	44.6	50	22.3	38.3	22.6	53.2	14.2	29
25 mg t.i.d.	11.5	24.5	18.5	30.5	11.5	28.5	7	11.5
50 mg "	8.5	21.0	27.5	26.0	7	10	7	8
75 mg "	20	22.5	7	20.5	8.5	11.5	7	7
100 mg "	7	16	7.5	10	10	14.5	7	7
125 mg "	6	19	6	7	8	10	7	7
150 mg "	11.8	13.6	6.8	7.6	7.3	7.5	7	7.5

1. Investigateur principal.
2. Infirmière de recherche.

phase expérimentale sous SCH-12679, se sont avérés normaux. Par contre, au cours de la phase d'uniformisation à la chlorpromazine, l'électrocardiogramme montrait une tachycardie sinusale pour les quatre malades.

Effets secondaires

Étant donné la nature de la pathologie dont étaient atteints ces malades, seuls les effets secondaires observés par le personnel soignant et de recherche ont pu être notés. Un malade (J.V.) a présenté au cours de l'étude des vomissements, tant au cours de la phase d'uniformisation que de la phase expérimentale, sans signification clinique. Un syndrome hyperkinétique fut observé chez une autre malade (F.D.) alors qu'elle recevait une dose de 450 mg. Ce syndrome est spontanément disparu 24 heures plus tard. La relation existant entre ce syndrome et la substance à l'étude demeure à élucider.

Description clinique des malades

J.V. est un homme de 24 ans, présentant une arriération mentale très profonde avec épilepsie. Son Q.I. est inférieur à 20. Sur le plan comportemental, il est violent, destructeur, agité durant le jour et la nuit, auto-mutilateur. Aucun contact; il fuit le regard. Le personnel « ne l'a pas vu sourire depuis cinq ans... ». Sous l'effet de la médication, J.V. se calme et démontre une certaine réponse affective lorsque le personnel et l'expérimentateur l'approchent; il tend les bras, accepte « le contact » et laisse voir un « large sourire ». Ce malade a présenté au cours de l'étude une diminution de l'appétit et des vomissements à sept ou huit reprises, sans amaigrissement. Les examens cliniques et paracliniques se sont toujours avérés négatifs. À peine douze heures après la cessation du SCH-12679, les acquisitions faites sur le plan comportemental sont disparues et le malade est redevenu agité, s'infligeant des morsures aux avant-bras.

G.T., sexe masculin, 37 ans, est dans l'institution depuis l'âge de 9 ans. Son quotient intellectuel est inférieur à 25. G.T. ne présente pas d'épilepsie. Il se mutile parfois, présente des crises d'agitation et déchire ses vêtements. Son état est surtout caractérisé par de l'hyperactivité et un comportement classique. Au cours de la phase expérimentale, cette symptomatologie fut réduite de plus de 50%. Aucun effet secondaire ne fut observé. Pour ce malade également, il y eut réactivation de la symptomatologie de douze à seize heures après la cessation du médicament à l'étude.

F.D. est une jeune fille de 23 ans souffrant d'arriération mentale profonde (Q.I. moins de 25) et d'épilepsie. Elle présente, comme les deux malades précédents, des troubles graves du comportement. Elle lance, brise et déchire en particulier toute sa literie (matelas et couvertures). Les progrès enregistrés sous SCH-12679 ont été modérés. Elle a pu dormir dans un lit dressé à quelques reprises. Par erreur, cette malade a reçu à une reprise et en une seule dose 400 mg de SCH-12679, par voie orale, portant la dose quotidienne du médicament pour ce jour à 600 mg. F.D. fut observée pour une période de douze heures. Aucune modification du pouls ou de la tension artérielle ne fut notée. Par contre, sur le plan comportemental, elle devint enjouée, souriante, cajolante. Le personnel infirmier a aussi remarqué au cours du projet que F.D. présenta à quelques reprises de la masturbation; cette activité sexuelle n'aurait pas existé auparavant.

R.C., 37 ans, est en milieu institutionnel depuis l'âge de 8 ans et peut-être davantage. Elle présente un comportement auto-mutilateur très marqué « s'arrachant l'ampoule rectale », ce qui entraîne des hémorragies. Elle présente de la coprophagie. De plus, elle ingère « tout ce qui se trouve dans les cendriers, se cogne la tête sur les murs et le plancher ». R.C. doit être gardée sous contention physique.

Cette malade a présenté au cours de la phase expérimentale une amélioration symptomatique impressionnante avec cessation complète des conduites auto-mutilatrices. Malheureusement elle présenta des signes biologiques d'atteinte hépatite et la médication dut être cessée. Il fut également observé à une reprise un comportement hallucinatoire et oniroïde d'une durée de quatre à six heures.

DISCUSSION

Cette étude pilote montre que le SCH-12679 possède une activité centrale psychotropique. Et pour la population étudiée, en se basant surtout sur l'évaluation clinique globale, les doses les plus efficaces du médicament semblent se situer entre 300 et 400 mg par jour, en doses divisées, par voie orale.

Il s'agit là bien sûr d'une étude préliminaire, ouverte et non contrôlée qui ne permet pas de conclure sur la nature de ce psychotrope.

Autant, d'après les études chez l'animal, cette benzazépine n'a pu être attribuée, quant à ses propriétés pharmacologiques, à l'une ou l'autre des grandes classes de psychotropes, autant sur le plan clinique, ses indications sont à rechercher.

Cette étude montre une action « leptique » (tranquillisante) tout au moins sur certains symptômes comportementaux présentés par des arriérés mentaux profonds hospitalisés. Mais aussi, une action « analeptique » (stimulante) a peut-être été observée.

Cette propriété psycholeptique semble bien différer de celle des neuroleptiques classiques. Aucun syndrome extrapyramidal n'a été observé à l'exception d'une « dyskinésie » transitoire chez l'une des malades.

Les études de pharmacologie animale distinguent le SCH-12679 de la chlordiazépoxyde (tranquillisant sédatif). Cliniquement, cette étude n'a pas montré d'effet « sédatif » du médicament.

L'effet sur le rythme cardiaque, tel qu'enregistré à l'électrocardiogramme, est-il significatif et attribuable à une action directe ou périphérique du médicament ? Ne fait-il que refléter que le malade était plus calme ? Ou encore, que la tachycardie n'était que secondaire à la chlorpromazine-neuroleptique qui peut donner une augmentation du rythme ?

Enfin, l'augmentation des transaminases et la possibilité de signes hépatotoxiques chez un des sujets de l'expérience est à retenir pour les études futures.

De plus, il ne faudrait pas oublier l'effet de l'enthousiasme de l'expérimentateur dans des études

pilotes. Les études de ce type donnent toujours de « meilleurs résultats » que les études contrôlées. Il est bon d'avoir en mémoire que l'effet thérapeutique d'un médicament dépend :

- 1) de l'effet pharmacodynamique du médicament,
- 2) de l'état physiologique de l'organe-cible,
- 3) du geste même de prescrire et d'administrer un médicament, la voie d'administration, la présence ou l'absence du médecin,
- 4) du médecin : son humeur, sa personnalité, ses attitudes et ses croyances,
- 5) du malade : son humeur, sa personnalité, ses attitudes et ses croyances,
- 6) de l'information et des renseignements fournis par le médecin,
- 7) des expériences antérieures du malade avec la profession médicale,
- 8) des attentes du malade : ce qu'il croit avoir reçu et ce qu'il croit devoir se produire,
- 9) du milieu : selon que le malade est seul ou avec d'autres.

L'importance relative de ces différents facteurs varie selon les circonstances : la réponse d'un malade inconscient, atteint d'une infection dépendra de l'interaction agent pathogène-antibiotique, peu importe que l'interaction médecin-malade soit négative ou positive. Il en est tout autrement dans un cas d'insomnie avec anxiété.

Mais il demeure que les quatre malades étudiés ont manifesté une réponse clinique différente de celles observées avec d'autres psychotropes administrés à ces mêmes malades au cours de leurs nombreuses années d'hospitalisation et de leur longue histoire psychopharmacothérapeutique.

Enfin, cette courte période d'observation n'a pas révélé d'interaction sur le plan clinique du médicament avec les anticonvulsivants (phénobarbital et diphénylhydantoïne) chez deux malades.

Résumé

Cette étude pilote de phase II, effectuée chez quatre malades présentant un état d'arriération mentale profonde, décrit les effets cliniques d'une nouvelle benzazépine, le N-méthyl-1-phenyl-7, 8, diméthoxy-2, 3, 4, 5-tétrahydro-3-benzazépine (SCH-12679), sur les troubles graves du comportement.

À partir de ce travail, il est suggéré que la dose efficace du SCH-12679, pour le type de population étudiée, se situe entre 300 et 400 mg par jour, divisée en trois ou quatre prises par voie orale.

Summary

The clinical effects of a new benzazepine, the N-methyl-1-phenyl-7,8, dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-benzazepine (SCH-12679) on four severe mental retardates with marked behavioral disturbances, are reported in this pilot study.

BIBLIOGRAPHIE

1. Documentation on file, Schering Corporation Limited.
2. Rajotte, P., Giard, N. et Tétreault, L.: A controlled trial of propericiazine and chlorpromazine in "Behavior Disorders". *Curr. Ther. Res.*, 8: 166-174, avril, 1966.
3. Itil, T.M., Stock, M.J., Duffy, A.D., Esquenazi, A., Saleuty, B. et Han, T.H.: Therapeutic trials and EEG investigations with SCH-12679 in behaviorally disturbed adolescents. *Curr. Ther. Res.*, 14: 136-150, mars, 1972.

EFFETS D'UN SEVRAGE NEUROLEPTIQUE SUR LE SYNDROME EXTRAPYRAMIDAL MÉDICAMENTEUX DE LA SCHIZOPHRÉNIE CHRONIQUE

R. ELIE, M.-A. GAGNON, R. GAUTHIER et J.-C. JÉQUIER

Les perturbations extrapyramidales iatrogéniques les plus souvent rencontrées en milieu hospitalier sont provoquées par l'administration des neuroleptiques¹. Ces manifestations, gênantes pour le malade, apparaissent aux doses thérapeutiques usuelles^{2, 3} mais ne sont pas nécessaires à l'activité antipsychotique de ces médicaments⁴. Elles constituent donc des effets indésirables en thérapie psychiatrique.

Principalement fondée sur des modifications qualitatives et quantitatives du tonus musculaire et de la kinésie⁵, la réponse extrapyramidale du malade dépend de sa susceptibilité au médicament⁶, de la nature du neuroleptique (incisif ou sédatif)⁷ et de la durée du traitement.

Le paradoxe d'un effet antiparkinsonien d'un neuroleptique a été rapporté^{8, 9} ainsi qu'un certain antagonisme entre les neuroleptiques sédatifs et les neuroleptiques incisifs^{10, 11}. On sait de plus que la dyskinésie tardive semble partiellement inhibée par les neuroleptiques¹² et que la thérapie antiparkinsonienne adjuvante joue vraisemblablement un rôle dans l'apparition ou le maintien de cette dernière^{13, 14, 15}.

Cette étude a pour but d'établir chez la femme schizophrène chronique l'effet inhibiteur des neuroleptiques sur le syndrome extrapyramidal et en particulier sur la dyskinésie tardive d'origine exclusivement médicamenteuse. La dyskinésie tardive a souvent été décrite chez des malades traités antérieurement non seulement par des médicaments mais aussi par électrochocs, insulinothérapie, ou lobotomie^{16, 17, 18}. De plus ils présentaient souvent des signes cliniques d'artériosclérose cérébrale¹⁸. En évitant l'influence possible de ces facteurs, nous voulons vérifier l'existence d'une dyskinésie imputable aux seuls médicaments neuroleptiques et antiparkinsoniens.

Centre Hospitalier St-Jean-de-Dieu, Montréal-Gamelin, P.Q., Institut national de la recherche scientifique, section santé.

Chez cette population particulière déjà traitée par des neuroleptiques, l'effet antiparkinsonien de la chlorpromazine est estimé par la mesure de l'évolution des symptômes et signes extrapyramidaux au cours d'un sevrage médicamenteux.

MÉTHODES

L'étude a été réalisée à partir d'un échantillon de 600 schizophrènes chroniques, de sexe féminin, traitées aux neuroleptiques depuis plus de trois ans et hospitalisées à St-Jean-de-Dieu. Les malades furent acceptées dans l'étude selon les critères suivants: elles devaient recevoir une thérapie neuroleptique, avoir moins de 60 ans, ne pas présenter des signes cliniques d'artériosclérose cérébrale ou une anamnèse d'intervention psycho-chirurgicale, d'électrochocs ou d'insulinothérapie.

L'étude a comporté deux phases successives: une phase d'observation et d'uniformisation, et une phase comparative. Dès leur admission à l'étude, les malades furent transférées au département de recherche où elles séjournèrent jusqu'à la fin de l'expérience sous les soins d'un seul psychiatre et en contact avec le même personnel paramédical. Au cours des deux premières journées dans le département, les malades furent observées par le personnel infirmier pour déterminer la présence éventuelle et la localisation de dyskinésies de la face, du tronc et des membres supérieurs. Les quinze jours suivants constituèrent la phase d'uniformisation proprement dite. Au cours de cette période, un traitement de substitution à la chlorpromazine seule fut réalisé pour tous les malades, à des doses individuelles adaptées à la symptomatologie psychiatrique. Pour chaque sujet la dose minimale de neuroleptique permettant l'équilibre symptomatique fut calculée et le nombre de comprimés de médicament requis demeura constant jusqu'à la fin de l'expérience. Pendant cette première phase, les malades purent se familiariser avec les tests neurophysiologiques et les conditions de vie particulières

au département de recherche. Elles furent de plus soumises deux fois à un examen neurologique.

Le dernier jour de la phase d'uniformisation, tous les sujets de l'étude furent soumis à une évaluation comportementale à l'aide de l'échelle de Honigfeld (Nosie) et à une évaluation neurologique à l'aide d'un bilan extrapyramidal clinique et électrophysiologique⁵. Cette première mesure représenta pour nous l'état initial des malades avant le début de la phase comparative. Les sujets furent alors divisés, à l'aide d'une table de nombres aléatoires, en deux groupes égaux. Le premier groupe de sujets fut traité avec un placebo de chlorpromazine, le deuxième groupe avec le médicament.

Seul le psychiatre traitant fut informé du traitement respectif de ses malades. Ces derniers recevant le même nombre de comprimés, tel que prévu dans le protocole et prescrit par le médecin, les sujets de l'expérience, le personnel paramédical et l'évaluateur demeurèrent ignorants du code jusqu'à la fin de l'étude. Une expérience à double insu fut ainsi réalisée. Comme mesure d'urgence en cas d'hypertonie, d'hyperkinésie ou de dyskinésie importantes, le mésylate de benzotropine (2 mg I.M., prescrit par le médecin traitant) fut autorisé. Cette médication d'urgence ne fut toutefois pas nécessaire au cours de la phase comparative.

Les troisième, sixième, neuvième et douzième jours de la phase expérimentale, une évaluation comportementale et neurologique fut réalisée selon la même procédure utilisée pour établir l'état initial des sujets. Le matin, toujours dans le même ordre, par le même évaluateur et à la même heure, les malades furent examinées cliniquement puis soumises aux tests neurophysiologiques: test du mouvement commandé, enregistrement du tremblement au repos, électromyographie du buccinateur, des masséters et du plancher buccal. À la fin de cette série de mesures, l'infirmière remplissait pour chaque malade l'échelle de comportement (Nosie). Au cours de cette étude, pour éviter un biais par contamination, les chercheurs n'eurent jamais accès aux évaluations précédentes.

Une malade du groupe sevré, ayant été retirée de l'étude dès le deuxième jour de la phase comparative par suite d'une aggravation de son état mental, ne put être soumise à toutes les évaluations. Les résultats furent donc analysés en tenant compte de l'effectif inégal des deux groupes. L'analyse de covariance fut utilisée pour tenir compte de l'état initial des sujets ainsi que de la dose totale de chlorpromazine administrée pendant la phase d'uniformisation. Ainsi les changements psychiatriques et neurologiques

observés dans la phase expérimentale furent ajustés en fonction de leur relation avec ces deux variables. L'effectif total des sujets expérimentaux étant très faible, le seuil de signification statistique fut fixé à 10%.

Les principales mesures de contrôle de l'expérience sont les suivantes:

- 1) l'étude est comparative;
- 2) les sujets sont répartis en deux groupes égaux par une table de nombres au hasard;
- 3) à chacun des groupes un traitement est assigné de façon aléatoire;
- 4) la technique à double insu est respectée rigoureusement;
- 5) les malades sont hospitalisées dans le même département et suivies par le même personnel ancillaire. Les mesures prévues au calendrier de l'expérience sont effectuées pour tous les malades, toujours dans le même ordre, par les mêmes observateurs et dans des conditions physiques uniformes;
- 6) lors des entrevues et des examens neurologiques les chercheurs ne peuvent consulter les évaluations précédentes;
- 7) les résultats sont soumis à l'analyse statistique appropriée au plan expérimental et la signification statistique des différences est acceptée à un seuil fixé *a priori*.

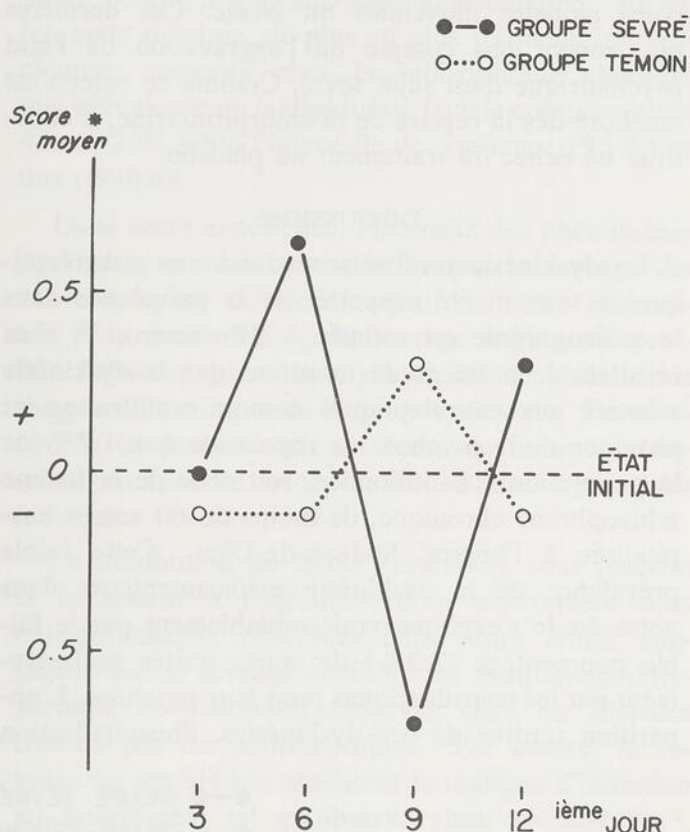
RÉSULTATS

Sur les 600 schizophrènes chroniques de sexe féminin, quatorze sujets seulement répondent aux critères de sélection de l'étude, soit environ 2% de la population échantillonnée. Chez ces malades dont la seule thérapie antipsychotique (physique) fut les neuroleptiques, on observe une forte proportion de sujets (71%) porteurs de dyskinésies faciales. Ces dernières affectent principalement les lèvres et la langue (100% des dyskinésies observées) et à un moindre degré la mâchoire (30% des cas). Elles se manifestent soit de façon isolée soit en association (Tableau I).

TABLEAU I
PRÉVALENCE DE LA DYSKINÉSIE FACIALE
LORS D'UN TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE PROLONGÉ
AUX SEULS NEUROLEPTIQUES CHEZ LA FEMME

	N	% approximatif
Absence de dyskinésie faciale	4	28.6%
Dyskinésies isolées:		
Buccales	3	21.4%
Linguales	3	21.4%
Dyskinésies associées:		
Syndrome bucco-lingual	1	7.2%
Syndrome bucco-linguo-masticateur	3	21.4%
Nombre total	14	

L'intensité de ces dyskinésies, telle qu'estimée par l'électromyographie du buccinateur, du plancher buccal et du masséter, varie significativement ($p < 0.05$) d'une évaluation à l'autre, au cours de la phase comparative. Ce phénomène est illustré à la Fig. 1. Par contre, le sevrage neuroleptique n'occa-

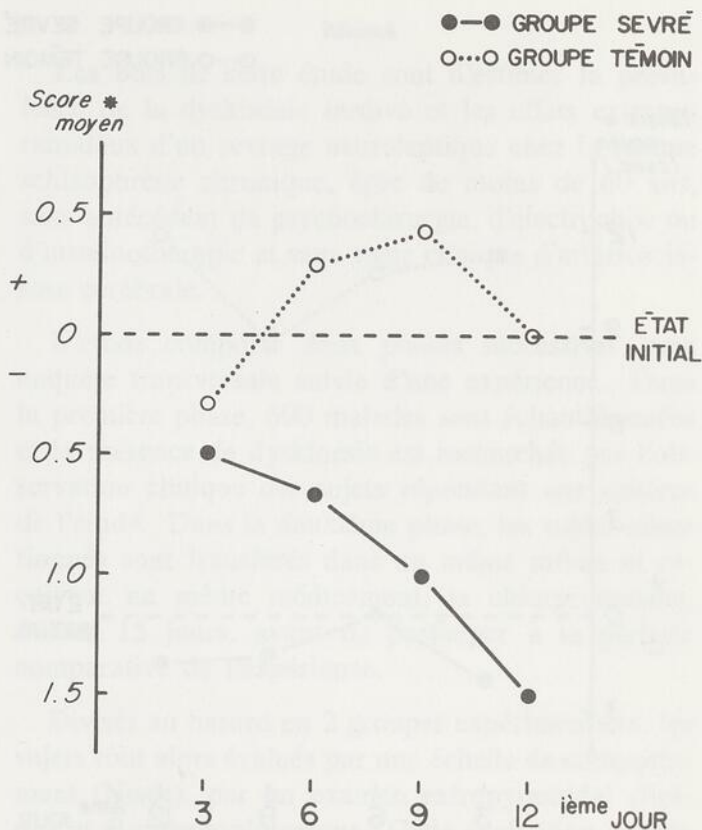


* Différences d'intensité ajustées selon la dose de chlorpromazine et l'état initial.

Fig. 1 — Effets d'un sevrage neuroleptique sur la cinétique de la dyskinésie linguale.

sionne pas des modifications appréciables puisque les deux groupes expérimentaux ne se distinguent jamais à l'analyse de ces variables.

Le tonus musculaire à la mobilisation passive des membres supérieurs montre des différences significatives ($p < 0.05$) entre les deux groupes expérimentaux. Sous l'effet du placebo, le tonus musculaire diminue progressivement avec la durée du sevrage. Les sujets traités à la chlorpromazine présentent plutôt une légère hypertonie (Fig. 2). À l'analyse de cette variable, on trouve une interaction significative entre les évaluations et le traitement médicamenteux. Cette interaction signe l'opposition des effets du placebo et de la chlorpromazine sur le tonus musculaire au cours du temps. Les côtes moyennes ajustées du tonus musculaire à la palpation montrent des changements similaires induits par les traitements, mais la variabilité des résultats et l'effectif restreint de l'échantillon n'ont pas permis d'atteindre le seuil critique de signification.



* Différences d'intensité ajustées selon la dose de chlorpromazine et l'état initial.

Fig. 2 — Effets d'un sevrage neuroleptique sur le tonus musculaire.

L'étude du mouvement commandé ne permet pas d'établir des variations significatives du temps de latence et du temps de la contraction isométrique, deux composantes du temps de réaction. Le temps de mouvement diffère par contre significativement ($p < 0.06$) d'un groupe à l'autre. Ce temps diminue légèrement en moyenne chez le groupe sevré par rapport à la valeur initiale. Le groupe traité à la chlorpromazine montre par contre une augmentation importante du temps de mouvement, reflétant un ralentissement dans l'exécution de ce test (Fig. 3).

La phase subséquente de décontraction musculaire précède la détente musculaire et le retour au tracé électromyographique de repos. On observe, entre les deux groupes expérimentaux, des différences aussi bien dans la durée de cette phase que dans ses caractéristiques électromyographiques. La différence significative ($p < 0.05$) dans le temps de décontraction musculaire s'explique par un allongement important de ce dernier chez les sujets sevrés. Ceux-ci présentent, à l'arrêt du mouvement, des signes électromyographiques d'une activité musculaire prolongée (Fig. 4). L'intégration de l'activité électromyographique au cours de cette phase montre aussi une activité musculaire plus importante au sevrage ($p < 0.01$), même si cette activité se situe pour les deux groupes en dessous des valeurs initiales (Fig. 5).

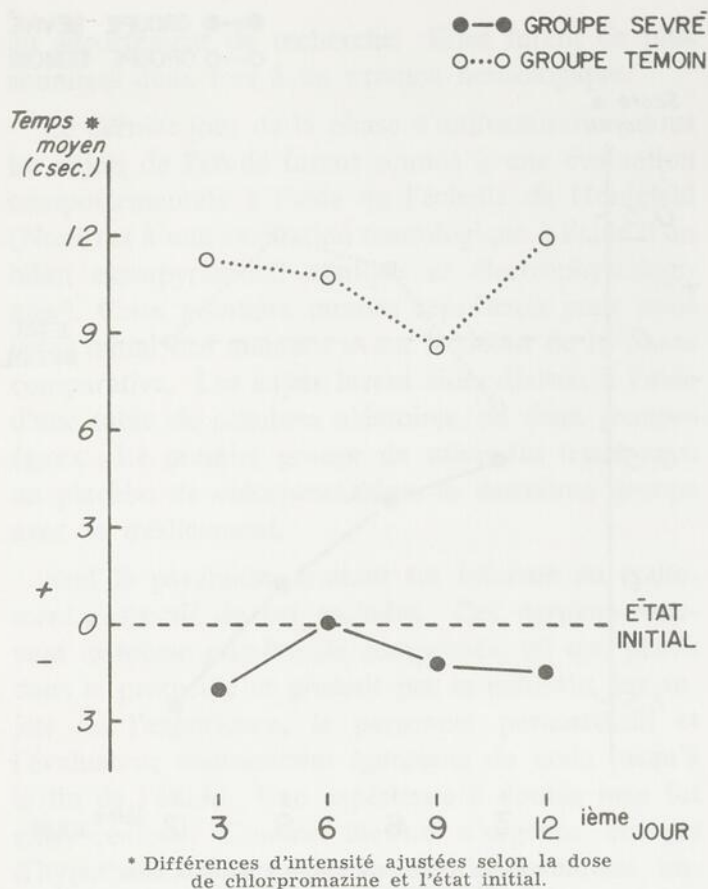


Fig. 3 — Effets d'un sevrage neuroleptique sur le temps de mouvement.

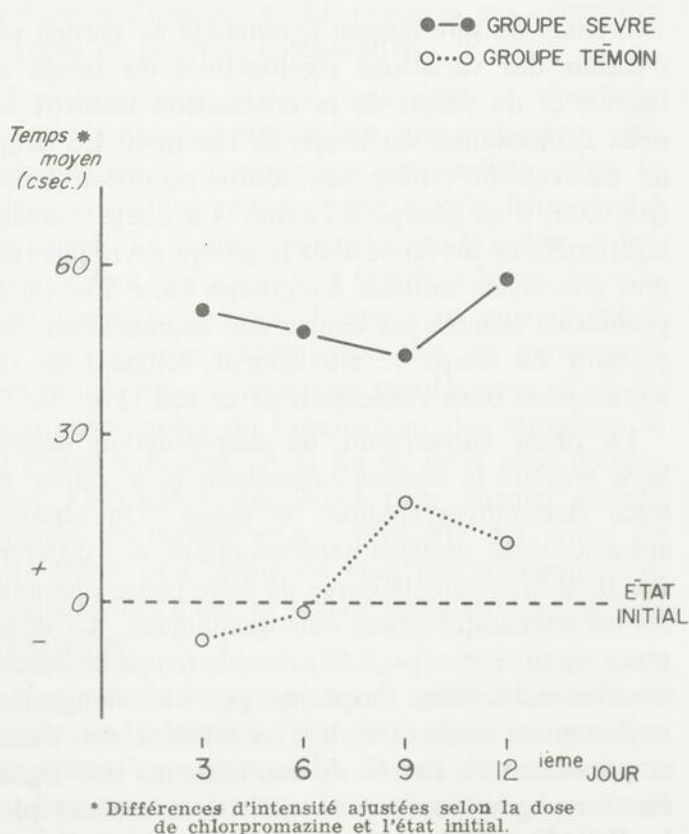


Fig. 4 — Effets d'un sevrage neuroleptique sur le temps de décontraction musculaire.

Cette étude ne permet pas d'apprécier l'effet du sevrage sur le tremblement. Un seul malade du groupe sevré en présentait avant la phase comparative

et son tremblement est par la suite demeuré stable. La motilité spontanée, la démarche et la posture ne varient pas dans la phase expérimentale sous l'effet des traitements.

Les deux groupes ne diffèrent pas significativement dans leur comportement tel qu'estimé par les côtes globales moyennes du Nosie. Ces dernières ne tiennent pas compte de l'aggravation de l'état psychiatrique d'un sujet sevré. Comme ce sujet s'est amélioré dès la reprise de la chlorpromazine, il constitue un échec du traitement au placebo.

DISCUSSION

La dyskinésie tardive secondaire aux neuroleptiques a souvent été rapportée et sa prévalence dans la schizophrénie est estimée à 8% environ¹⁸. Les résultats de notre étude montrent que la dyskinésie associée aux neuroleptiques comme seul traitement physique de la psychose ne représente que 1.7% de la population échantillonnée, soit celle de la femme schizophrène chronique, de moins de 60 ans et hospitalisée à l'hôpital St-Jean-de-Dieu. Cette faible prévalence de la dyskinésie médicamenteuse dans notre étude s'explique vraisemblablement par le faible pourcentage (2.3%) de sujets traités exclusivement par les neuroleptiques pour leur psychose. L'apparition tardive de ces dyskinésies, l'hospitalisation

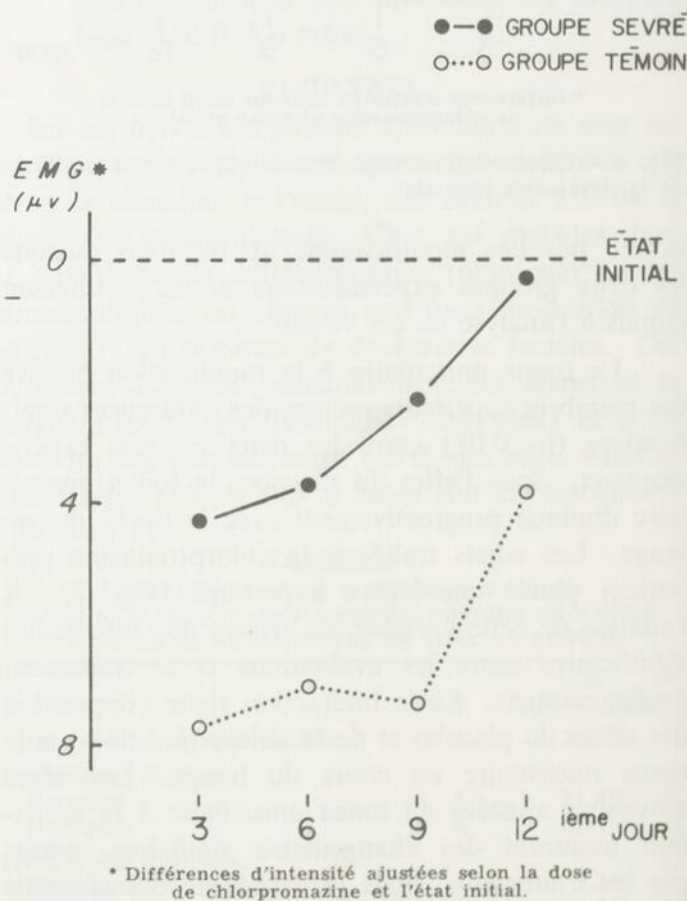


Fig. 5 — Effets d'un sevrage neuroleptique sur l'activité musculaire subséquente d'un mouvement commandé.

prolongée des schizophrènes chroniques, la nouveauté relative des psychotropes (environ 20 ans) représentent quelques facteurs expliquant la rareté de ces sujets. Dans notre étude, dix de nos quatorze malades présentent une dyskinésie faciale. Un tel résultat est alarmant s'il traduit l'effet de la thérapie mixte neuroleptique et antiparkinsonnienne. En effet, cette thérapie, de plus en plus fréquente en psychiatrie, causerait chez la schizophrène chronique une prévalence de la dyskinésie faciale comprise entre 42 et 92%, selon l'intervalle de confiance (95%) de nos résultats.

Dans notre expérience, l'intensité des phénomènes dyskinétiques n'est pas affectée par le sevrage des neuroleptiques. L'effectif réduit de notre échantillon et la courte durée du sevrage expliquent peut-être l'absence, chez les sujets traités au placebo, de l'aggravation rapportée¹⁹ de ce syndrome. La sévérité de ce dernier varie au cours du temps, phénomène compatible avec la labilité des dyskinésies faciales.

La diminution du tonus musculaire sous placebo et la lenteur à l'exécution d'un mouvement sous chlorpromazine, observées dans notre étude, suggèrent que le sevrage améliore les symptômes d'hypertonie et d'akinésie observés chez les malades traités par les neuroleptiques. Par contre, le sevrage ne semble pas améliorer le manque d'initiation au mouvement tel qu'observé chez ces malades⁵. Cette dernière observation peut s'expliquer soit par la nature psychopathologique de la schizophrénie chronique (apathie et apragmatisme) soit par la persistance d'un effet médicamenteux en dépit de l'arrêt des neuroleptiques.

L'allongement du temps de décontraction musculaire reflète peut-être une amélioration des malades sous placebo. Les effets sédatifs des neuroleptiques s'estompent et l'activité motrice des sujets augmente comme le montre l'enregistrement électromyographique.

En conclusion, le sevrage neuroleptique affecte quantitativement le tonus musculaire et la kinésie, les deux composantes principales du syndrome extrapyramidal médicamenteux⁵. Vu le danger d'une détérioration des symptômes proprement psychiatriques, on ne peut recommander systématiquement l'arrêt des neuroleptiques dans le but de diminuer leurs effets extrapyramidaux. Par contre, les résultats de cette étude incitent à une certaine prudence lors de l'administration continue des neuroleptiques, car il est possible que la prévalence des dyskinésies tardives augmente avec l'usage plus répandu de la thérapie neuroleptique.

Les buts de cette étude sont d'estimer la prévalence de la dyskinésie tardive et les effets extrapyramidaux d'un sevrage neuroleptique chez la femme schizophrène chronique, âgée de moins de 60 ans, sans antécédent de psychochirurgie, d'électrochoc ou d'insulinothérapie et sans signe clinique d'artériosclérose cérébrale.

L'étude comporte deux phases successives: une enquête transversale suivie d'une expérience. Dans la première phase, 600 malades sont échantillonnées et la présence de dyskinésie est recherchée par l'observation clinique des sujets répondant aux critères de l'étude. Dans la deuxième phase, les sujets sélectionnés sont transférés dans un même milieu et reçoivent un même médicament, la chlorpromazine, durant 15 jours, avant de participer à la période comparative de l'expérience.

Divisés au hasard en 2 groupes expérimentaux, les sujets sont alors évalués par une échelle de comportement (Nosie), par un examen extrapyramidal clinique et électrophysiologique. Cette évaluation initiale est répétée 4 fois, à intervalles réguliers de 3 jours. La moitié des sujets reçoit alors du placebo (groupe de sevrage) et l'autre moitié de la chlorpromazine (groupe témoin). Les données de l'expérience sont traitées par covariance pour tenir compte de la dose totale de chlorpromazine utilisée dans la phase d'uniformisation et de l'état initial des malades.

Seuls les résultats significatifs de notre étude sont présentés dans ce résumé et ils ne sont extrapolés qu'à la population échantillonnée. La dyskinésie tardive imputable à la thérapie mixte, neuroleptique et antiparkinsonnienne, a une prévalence de 1.7% en milieu hospitalier. Sa prévalence chez les malades traités par cette seule médication est par contre très élevée (10/14). Le sevrage neuroleptique, par comparaison au témoin (groupe « chlorpromazine »), diminue le tonus musculaire et le temps de mouvement des malades. Il augmente le temps de décontraction musculaire et l'activité électromyographique. Par contre sous sevrage, un sujet s'est détérioré (réactivation de sa psychose) et s'est amélioré dès la reprise de la chlorpromazine.

En regard de l'amélioration neurologique observée lors du sevrage des neuroleptiques, de la prévalence des dyskinésies tardives associées à la thérapie médicamenteuse des psychoses, nous croyons que le choix d'une thérapie neuroleptique continue chez le schizophrène chronique doit inciter à une certaine prudence.

Summary

In this study the prevalence of tardive dyskinesia and extrapyramidal effects of neuroleptic withdrawal was estimated in female schizophrenics. The subjects were chronic patients, less than 60 years old, without any clinical sign of cerebral arteriosclerosis and without a history of psychosurgery, electroconvulsive or insulin therapy. From a sample of 600 chronic schizophrenics, only 14 (2.3%) had been treated exclusively with neuroleptics and antiparkinsonian agents. With this treatment, the prevalence of tardive dyskinesia was 1.7%. The prevalence is much higher (10/14) when the population considered is that of the patients treated only with neuroleptics.

The behavior of these fourteen subjects was investigated with the NOSIE scale and their extrapyramidal status was assessed by a clinical and electrophysiological examination. The latter initial measurements were repeated 4 times, at three-day intervals, during the experimental phase of the study. Two weeks prior to this phase all 14 patients were switched to a single drug, chlorpromazine, the dose of which was individualised according to the psychotic symptoms. Thereafter, utilizing a random number table, chlorpromazine was withdrawn from half the subjects and replaced by a matching placebo.

The data obtained from the above measurements were treated by an analysis of covariance taking into account, as covariates, the initial value of each variable and the chlorpromazine dose given during the standardisation period. With the withdrawal of chlorpromazine, the statistically significant results were the following: the muscle tone and movement time were decreased, whereas the muscle relaxation time and the electromyographic activity were increased. A flare-up of the psychotic symptoms appeared in one subject during withdrawal; these symptoms subsided with chlorpromazine. The results of this survey and of the experiment which followed warrant a certain degree of caution in the continuous administration of neuroleptics.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bordeleau, J.M., Tétreault, L. et Elie, R.: Neuroleptiques: Activités extrapyramidales et antiparkinsonniennes. *Compte rendu du XVIIIe Congrès français de médecine*, pp. 21-39, éd. Masson, Paris (1971), Beyrouth, 1971.

2. Labhart, F.: Technik, Nebenwirkungen und Komplikationen der Largactil Therapie. *Schweiz Arch. Neurol. Psychiat.*, 73: 338, 1954.
3. Fluegel, F.: Thérapeutique par médication neuroleptique obtenue en réalisant systématiquement des états parkinsoniformes. *Colloque International sur les Neuroleptiques (Paris 1955)*. *Encéphale* (no spéc.), 790-792, 1956.
4. Tétreault, L., Filotto, J. et Bordeleau, J.M.: Neuroleptiques et effets extrapyramidaux: corrélation entre les propriétés antipsychotiques et extrapyramidales. *Canad. Psychiat. Ass. J.*, 13: 507-512, 1968.
5. Elie, R., Gagnon, M.A., Lamontagne, Y. et Tétreault, L.: The extrapyramidal neuroleptic syndrome: description and measurement. *Curr. Ther. Res.*, 15: 427-440, 1973.
6. Ayd, F.J., Jr.: A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *J.A.M.A.*, 175: 1054-1060, 1961.
7. Lambert, P.A. et coll.: Essai de classification des neuroleptiques d'après leurs activités psychopharmacologiques et cliniques. *Réunion int. de Neurolo-psycho-pharmacologie. Rome, 1958*, p. 619 (Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 1959).
8. Cotzias, G.C., Borg, D.C., Hughes, E.R., Bertinchamps, A. et Rapavasilou, P.S.: Phenothiazines: curative or causative in regard to parkinsonism? in Bordeleau J.M. éd., *Système extrapyramidal et neuroleptiques*, pp. 193-198 (Editions Psychiatriques, Montréal 1961).
9. Hunter, R., Earl, C.J. et Thorincoft, S.: An apparently irreversible syndrome of abnormal movements following phenothiazine medication. *Pro. Roy. Soc. Med.*, 57: 758-762, 1964.
10. Authier, L., Tétreault, L., Vulpe, M., Kekhwa, G., Gagnon, M.A. et Bordeleau, J.M.: L'association de chlorpromazine et de trifluopérazine: potentialisation et antagonisme de leurs effets antipsychotiques et extrapyramidaux. *C.R. Congr. Psychiat. Neurol. Langue Franc. Clermont-Ferrand*, pp. 455-466 (Masson, 1968).
11. Gauthier, R., Massac, C.H. et Tétreault, L.: Etude de l'interaction de la thiopropérazine et de la lévomépromazine sur le système extrapyramidal. *Int. Jour. of Clin. Pharmacol. Therapy and Toxicol.*, 270: 223-227, 1971.
12. Villeneuve, A., Boszormenyi, Z., Deschambault, M. et Lachance, R.: Tentative de traitement de la dyskinésie postneuroleptique de type permanent. *Laval Méd.*, 41: 923-933, 1970.
13. Elie, R., Morin, L. et Tétreault, L.: Effets de l'éthopropazine et du trihexyphénidyle sur quelques paramètres du syndrome neuroleptique. *Encéphale*, 1: 1-21, 1972.
14. Bordeleau, J.M., Albert, J.M., Hillel, J. et Tétreault, L.: Médication antiparkinsonnienne et bilan extrapyramidal: étude du trihexyphénidyle. *Canad. Psychiat. Ass. J.*, 12: 585-595, 1967.
15. Klawans, H.L., Jr.: The pharmacology of tardive dyskinesias. *Am. J. Psychiatry*, 130: 82-86, 1973.
16. Uhrbrand, L. et Faurbye, A.: Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy. *Psychopharmacologia*, 1: 408-418, 1960.
17. Pryce, I.G. et Edward, H.: Persistent oral dyskinesia in female mental hospital patients. *Brit. J. Psychiat.*, 112: 983, 1966.
18. Crane, G.E. et Paulson, G.: Involuntary movements in a sample of chronic mental patients and their relations to the treatment with neuroleptics. *Intl. J. Neuropsychiat.*, 3: 286-291, 1967.
19. Tétreault, L., Bordeleau, J.M., Gauthier, R., Vulpe, M. et Lapointe, L.: Comparative study of TPS-23, chlorpromazine and placebo in chronic schizophrenic patients. *Dis. Nerv. Syst.*, 30: 74-84, 1969.
20. Villeneuve, A., Lavallée, J.C. et Lemieux, L.H.: Dyskinésie tardive postneuroleptique. *Laval, Méd.*, 40: 832-837, 1969.

LES EFFETS DE LA MARIJUANA ET DE LA D-AMPHÉTAMINE SUR L'APPÉTIT, LA CONSOMMATION ALIMENTAIRE ET QUELQUES VARIABLES CARDIO-RESPIRATOIRES CHEZ L'HOMME¹

Marc-André GAGNON, M.D., D.Sc. et Robert ELIE, M.D., Ph.D.²

Les usagers de *Cannabis* ont souvent parlé d'une augmentation de leur appétit sous l'influence de cette substance. On a tenté de corroborer cette opinion de façon expérimentale avec des résultats variables^{1, 2}:

¹ Cette étude, approuvée par le Directeur sur l'usage non médical des drogues du ministère de la Santé et du Bien-être social du Canada, a été subventionnée en partie par le Conseil de recherches médicales; fonds MRC DA-12.

² Professeurs de l'Institut national de la recherche — section Santé (INRS-Santé); membres du département de pharmacologie, faculté de médecine, Université de Montréal et membres du Département de recherche, Hôpital St-Jean-de-Dieu. Adresse: INRS-Santé, Hôpital St-Jean-de-Dieu, Montréal, Québec H1N 1Z0.

il semble que l'appétit augmente surtout pour les friandises ou pour les desserts^{2, 3} chez une majorité de sujets, alors qu'une minorité réagit de façon contraire². Hollister décrit de la façon la plus détaillée les résultats de deux expériences qui portent à une telle conclusion; dans les deux cas, cet auteur a mesuré les effets sur la consommation exclusive de « milk shakes » au chocolat ainsi que sur les sensations de faim et d'appétit accompagnant un tel régime pris à jeun ou après un petit déjeuner normal².

Pour connaître de façon plus générale l'effet de la marijuana sur l'appétit et la consommation alimentaire, nous avons mesuré la quantité de nourriture ingérée lors d'un repas plus « balancé » ainsi que l'appétit avant, pendant et après ce repas. Comme Hollister, nous avons comparé les effets de la marijuana à ceux d'un placebo et de la d-amphétamine. Contrairement à cet auteur, c'est l'effet plus habituel de l'inhalation, et non de l'ingestion de la marijuana, que nous avons estimé au moment du maximum de son action psychodysleptique ; de plus, non seulement avons-nous comparé les effets de prises exclusives de deux substances, mais une interaction mutuelle a été recherchée par l'administration de combinaisons de trois doses des deux drogues.

Le pouls est une véritable variable témoin de l'action de la marijuana^{4, 5, 6} : il augmente avec fidélité et proportionnellement à la dose. Les effets sur la tension artérielle et le rythme respiratoire sont aussi mesurés dans cette étude afin de vérifier nos résultats antérieurs⁵.

MÉTHODES

Sujets

Soixante-trois usagers de la marijuana, habitués depuis plus de six mois, constituent l'échantillon de cette expérience. Les volontaires de sexe masculin sont âgés de 18 à 27 ans. Ils fument de la marijuana presque tous les jours et ont pris occasionnellement un amphétaminique (*speed*). Ils ne sont ni des alcooliques ni des habitués chroniques d'amphétaminiques (*speed freaks*). Ils ne prennent pas régulièrement d'autres psychotropes. Ils sont en « bonne santé » selon un examen médical, physique et psychiatrique. Ils signent tous librement une formule de consentement après avoir été informés de la nature et des effets secondaires des substances à l'étude.

Les sujets sont divisés au hasard en neuf groupes, chacun recevant une combinaison particulière des substances à l'étude. L'analyse de variance ne révèle aucune différence significative entre les groupes quant au poids (de 48 à 66 kg ; moyenne : 66) et quant à la taille (de 62 à 72 pouces ; moyenne 69). Le poids et la taille ne peuvent donc expliquer les différences d'effets retrouvées entre les groupes.

Substances

La marijuana, utilisée dans cette expérience, provient de la *Cannabis sativa* mexicaine. Les Services scientifiques du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social ont trouvé 2.2% de Δ 9-tétra-hydrocannabinol (THC) dans le lot qu'ils nous ont fourni.

Le placebo utilisé provient du même lot de marijuana dont on a extrait les cannabinoïdes. Ce placebo a la même apparence que la substance active quant à la forme, la couleur, l'odeur et le goût. En mélangeant les proportions appropriées de substance active et de marijuana-placebo, nos cigarettes renferment 0, 10 ou 20 mg de THC. De même, des capsules identiques d'apparence renferment 0, 7.5 ou 15 mg de dextro-amphétamine.*

Les neuf combinaisons possibles des trois doses de chaque substance sont données aux neuf groupes (G1 à G9) de sept sujets, selon un plan factoriel 3 x 3, tel que présenté à la figure 1. Ainsi le premier groupe reçoit le placebo des deux substances, le deuxième a le placebo de d-amphétamine et 10 mg de THC, et le dernier groupe prend les fortes doses des deux substances.

		MARIJUANA (mg Δ^9 -THC)		
		0	10	20
DEXTRO- AMPHÉTAMINE (mg)	0	G1 PLACEBO	G2 M 10	G3 M 20
	7.5	G4 D 7.5	G5 D 7.5 - M 10	G6 D 7.5 - M 20
	15	G7 D 15	G8 D 15 - M 10	G9 D 15 - M 20

Fig. 1 — Plan de l'expérience.

Protocole et mesures

Les sujets se présentent à jeun ; à 8:30 heures, ils prennent un petit déjeuner composé essentiellement de glucides et de boissons non caféinées. Une heure ou deux plus tard, ils reçoivent une capsule de d-amphétamine ou de son placebo. Ils fument, 90 minutes après, la cigarette de marijuana. On leur présente, une heure plus tard, un déjeuner standard comprenant des portions à peu près fixes de poulet, de pommes de terre, de petits pois et de gâteau sucré. Le plateau contenant ces aliments chauds est pesé avant et après le repas ; la différence constitue notre estimé objectif de l'ingestion alimentaire.

À 17:00 heures, notre questionnaire sur l'appétit^{7, 8} est soumis aux sujets qui estiment de façon rétrospective les variables suivantes : l'appétit au début et durant le repas, la qualité ou l'allègement de la nourriture présentée, la quantité d'aliments ingérés, la satiété et l'appétence post-prandiales.

* Note 1. La marijuana et la d-amphétamine (et leurs placebos) utilisées dans cette étude nous ont été données respectivement par la Direction des aliments et drogues et par la Compagnie Smith Kline and French, Canada.

Cette dernière reflète l'appétit et la consommation alimentaire dans l'après-midi quand les sujets ont accès à des jus et des biscuits.

Le pouls, la tension artérielle et le rythme respiratoire sont mesurés toujours dans le même ordre par la même infirmière. Le pouls est d'abord compté durant une minute entière, puis la tension artérielle est prise de la façon habituelle à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure, toujours le même. Ensuite le rythme respiratoire est estimé durant deux minutes et le pouls et la tension sont mesurés une deuxième fois. Le sujet, jusque là en position assise depuis dix minutes au moins, se lève et se soumet immédiatement à une autre mesure de la tension artérielle en position debout. L'infirmière procède à ces mesures avant la prise de d-amphétamine, ainsi que 30, 120 et 210 minutes après le début de l'inhalation de marijuana.

Les volontaires se soumettent à divers tests neuro-physiologiques et psychologiques au cours d'une bonne partie de leur temps libre (les résultats de ces mesures seront présentés ailleurs). En fin de journée, les sujets donnent aussi leur opinion sur l'intensité des effets ressentis et qu'ils croient dus soit à la capsule, soit à la cigarette.

Mesures de contrôle et analyse

Les cigarettes et les capsules sont préparées par un technicien, gardien du code et ne participant pas à l'expérience. La division des sujets en neuf groupes, faite à l'aide d'une table de nombres aléatoires, reste secrète jusqu'à la fin de la compilation des résultats: la technique à double insu est respectée.

Les sujets prennent la marijuana selon leur habitude, avec de longues inhalations; il doivent cependant respecter la fréquence minimale de quatre inspirations par minute. En se servant de pincettes, ils doivent fumer toute la cigarette ou presque, car le mégot contient beaucoup de THC⁹.

L'attribution aléatoire des traitements, l'uniformisation des conditions expérimentales, la quantification des mesures permettent la comparaison des effets à l'aide de l'analyse de variance correspondant au plan¹⁰. Cette analyse distingue les effets de chaque substance isolément et permet d'identifier la non-additivité de leurs effets dans les combinaisons (interaction). De plus, les comparaisons orthogonales des moyennes montrent si l'effet augmente de façon linéaire (terme linéaire) ou curviligne (terme quadratique) avec la dose de chaque substance (Tableau I).

TABLEAU I

ANALYSE DE VARIANCE
SUR LES DONNÉES DE LA CONSOMMATION ALIMENTAIRE

Source de variation	S. C.	dl	C. M.	F
Marijuana	225414	2	112707	9.3 **
T. linéaire	192579	1	192579	15.9 **
T. quadratique	32835	1	32835	2.7
D-amphétamine	175041	2	87520	7.2 **
T. linéaire	148810	1	148810	12.3 **
T. quadratique	26231	1	26231	2.2
Interaction	148230	4	37057	3.1 *
Erreur	652790	54	12089	

S.C.: somme de carrés; dl: degrés de liberté; C. M.: carré moyen; F: coefficient de Fisher.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$.

L'analyse de covariance correspondante¹⁰ est pratiquée sur les données du pouls, de la tension artérielle et du rythme respiratoire pour tenir compte de la valeur initiale (prétraitement) de chaque individu. Les proportions de sujets répondant « oui » ou « non » aux questions binaires sont de plus comparées à l'aide du test de probabilité exacte de Fisher¹¹ (Tableau II). Le seuil de signification fixé au préalable est de 5% ($\alpha = 0.05$).

TABLEAU II

APPÉTIT AU DÉBUT DU REPAS

Dose (mg THC)	« Au début du repas, aviez-vous faim? »		p *
	Réponses négatives		
0	2/21		
10	4/21		0.662
20	9/21		0.032

* Probabilités exactes de Fisher pour les comparaisons avec le placebo.

RÉSULTATS

Mesure physique de la consommation alimentaire

La marijuana, et non seulement la d-amphétamine, produit une diminution significative du poids des aliments consommés au déjeuner (Tableau I, Fig. 2). En moyenne, les sujets sous l'influence de 20 mg de THC mangent *trois fois moins* (149 g) qu'avec le placebo (450 g).

Les effets des deux drogues augmentent avec la dose (terme linéaire significatif). Les effets des deux doses actives de d-amphétamine se distinguent de l'effet placebo, mais pour le THC, seule la forte dose produit un effet significatif (Fig. 2).

L'effet de la marijuana ne s'additionne pas à celui de la d-amphétamine; en effet, l'interaction statistique entre les deux substances est significative ($p < 0.05$, Tableau I). Les quatre combinaisons

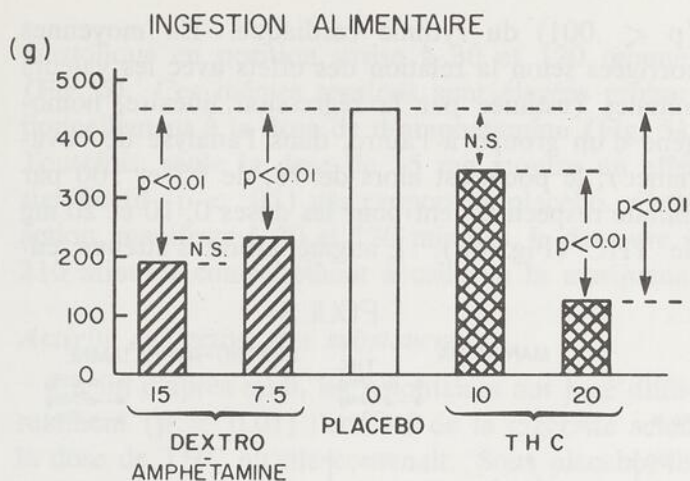


Fig. 2 — Effets de chaque substance, donnée avec le placebo de l'autre, sur les ingestas.

des doses actives ne donnent jamais une réduction plus forte que celle produite par la dose la plus puissante dans chacune des combinaisons (Fig. 3).

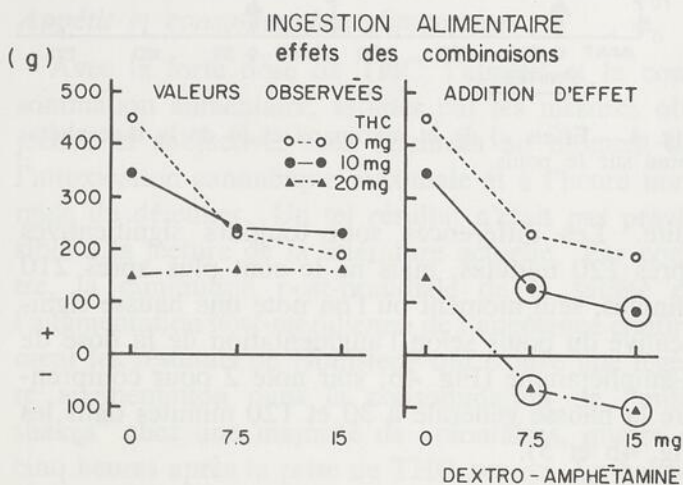


Fig. 3a — Valeurs observées: Effets simples et combinés des deux substances. — 3b Addition d'effet: Les points encadrés sont les valeurs estimées par l'addition des effets isolés des deux substances.

Ainsi l'effet de 7.5 mg de d-amphétamine est plus important que celui de 10 mg de THC ; les deux substances combinées à ces doses donnent ensemble la même réduction que 7.5 mg de d-amphétamine prise avec le placebo de marijuana. De même, la forte dose de d-amphétamine n'est pas influencée par la faible dose de marijuana. Enfin l'interaction la plus frappante se voit dans l'effet de la forte dose de marijuana qui n'est pas influencé par l'addition des deux doses actives de d-amphétamine (dernière ligne de Fig. 3a). Dans ces derniers cas, il faut cependant remarquer (Fig. 3b) que les sujets auraient dû ingérer une quantité négative (!) de nourriture pour nous permettre de conclure à une addition d'effets ; l'addition complète des effets des deux faibles doses restait par contre possible.

Mesure subjective de la consommation alimentaire

En répondant au questionnaire sur l'appétit, les sujets évaluent de façon rétrospective cette même consommation du déjeuner. Leurs réponses sont en forte corrélation avec le poids de nourriture ingérée ($r = 0.72, p < 0.01$) et les résultats sont semblables. Les doses actives de d-amphétamine produisent une réduction significative ($p < 0.02$) des cotes estimant la consommation alimentaire: les sujets ont tous mangé, ils ont mangé « normalement » et « comme d'habitude » sous l'influence des placebos; en moyenne ils ont mangé « peu » et « moins que d'habitude » après avoir pris les doses actives de d-amphétamine. Avec la forte dose de marijuana, trois sujets disent n'avoir pas mangé (un n'a réellement rien pris, les deux autres ont mangé moins de 100 g), les vingt et un sujets croient avoir mangé « peu » en moyenne, mais presque « comme d'habitude » (se référant peut-être à leur expérience usuelle sous l'influence de la marijuana). Ainsi, il n'existe qu'une tendance statistique ($p \approx 0.06$) à distinguer nettement l'effet des 20 mg de THC, tel que se le rappellent les sujets cinq heures après le repas.*

Appétit au repas

Les sujets croient se rappeler que leur appétit au début et au cours du repas est perturbé de la même façon que leur consommation alimentaire. L'effet de la d-amphétamine est évident ($p < .05$ pour 7.5 mg et $p < .01$ pour 15 mg versus 0 mg) dans l'ensemble des six questions portant sur ces aspects de l'appétit. Par contre une seule question permet de discerner l'effet de la marijuana: significativement plus de sujets avec 20 mg de THC qu'avec la marijuana-placebo disent n'avoir pas eu faim au début du déjeuner ($p < .05$, Tableau II).

L'appétit avant la présentation de la nourriture peut différer de l'appétit durant le repas, car celui-ci peut être influencé par l'allègement de la nourriture présentée. La qualité des aliments, ou la perception qu'en ont les sujets sous l'influence des différents traitements, ne semble pas expliquer les différences retrouvées dans l'appétit. Les neuf groupes de volontaires n'ont pas qualifié de façon significativement différente la nourriture présentée. Les sujets ont trouvé, en moyenne, le repas ni bon ni mauvais, la nourriture un peu moins bonne que d'habitude et ils auraient, pour la plupart, aimé manger autre chose que le « TV Dinner » présenté.

* Note 2. La moyenne des 21 sujets recevant une dose d'une substance reflète, en plus de l'effet de cette dose, l'addition de l'effet moyen des trois doses de l'autre substance, en l'absence d'interaction.

Satiété et appétence postprandiales

À la fin du repas, la satiété est estimée à l'aide de deux questions dont l'une nous permet de déceler une *inversion* de l'effet de la marijuana. Alors que la moitié des sujets (10 sur 21) « n'auraient pas pu manger plus » avec le placebo, seulement cinq et trois volontaires ont répondu dans le même sens avec 10 et 20 mg de THC respectivement. Les différences de proportion montrent un effet significatif ($p < .05$ entre 0 et 20 mg de THC).

Cette diminution de la satiété par la marijuana se prolonge et se manifeste par une augmentation de l'appétence post-méridienne: les sujets recevant la forte dose ont significativement plus d'appétit et une plus grande proportion d'entre eux (67% versus 19% sous placebo) mangent au cours de l'après-midi ($p < 0.01$).

Avec la d-amphétamine par contre, les effets dans l'après-midi sont les mêmes que durant le déjeuner. Sous placebo, 48% des vingt et un sujets ont « eu faim » l'après-midi alors que le pourcentage baisse à 19% avec les deux doses actives de cette substance ($p = 0.026$): l'opposé des proportions obtenues avec la marijuana. De moins en moins de sujets auraient « aimé manger », selon l'augmentation de la dose. Enfin, les volontaires auraient en moyenne eu faim un peu moins que d'habitude.

Cette réduction de l'appétence post-méridienne due à la d-amphétamine s'est soustraite de façon arithmétique de l'augmentation observée avec la marijuana. Il y a additivité algébrique des effets et l'interaction statistique n'est pas significative. L'antagonisme des deux substances est « non spécifique », simple: on ne peut parler d'inhibition pharmacologique réelle.

Variables cardio-respiratoires

Nous n'avons pas trouvé d'effet significatif des substances sur le rythme respiratoire ou sur la tension artérielle en position debout. Le pouls et la tension artérielle en position assise montrent des résultats similaires à l'analyse de chacune des deux évaluations. Leur moyenne servira à l'illustration des résultats, d'autant plus que l'analyse de cette moyenne reflète les deux autres. Les neuf groupes ne diffèrent pas significativement à l'analyse de variance portant sur ces variables mesurées avant la prise des substances.

À ce moment, le pouls des sujets est en moyenne de 76.4 (± 1.2) et trente minutes après le début de l'inhalation, les deux doses actives de marijuana produisent une augmentation hautement significative

($p < .001$) du rythme cardiaque. En moyennes corrigées selon la relation des effets avec les valeurs initiales (estimée par la régression linéaire, homogène d'un groupe à l'autre, dans l'analyse de covariance), le pouls est alors de 78, de 95 et 100 par minute respectivement pour les doses 0, 10 et 20 mg de THC (Fig. 4a). L'augmentation s'atténue en-

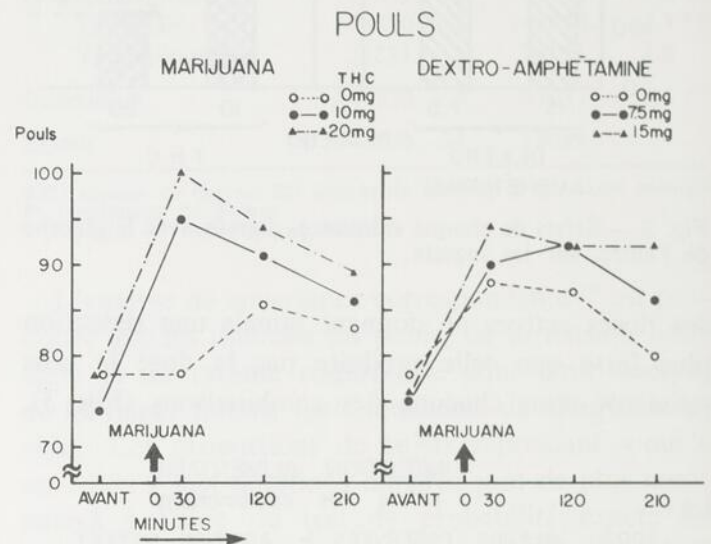


Fig. 4 — Effets a) de la marijuana et b) de la d-amphétamine sur le pouls.

suite. Les différences sont toujours significatives après 120 minutes, mais ne le sont plus après 210 minutes, seul moment où l'on note une hausse significative du pouls selon l'augmentation de la dose de d-amphétamine (Fig. 4b; voir note 2 pour comprendre la hausse générale à 30 et 120 minutes dans les Fig. 4b et 5).

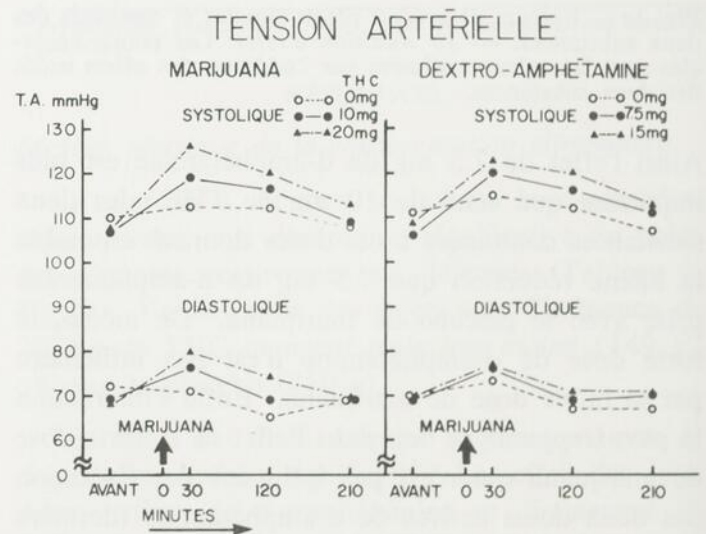


Fig. 5 — Effets a) de la marijuana et b) de la d-amphétamine sur la tension artérielle.

La faible dose de marijuana augmente de façon significative ($p < .05$), et la forte dose de façon très significative ($p < .001$) les tensions systolique et

diastolique en position assise à 30 et 120 minutes (Fig. 5). Ces mêmes tensions sont élevées proportionnellement à la dose de d-amphétamine (Fig. 5). Toutefois, seule la dose de 15 mg montre un effet significatif ($p < .05$) par rapport au placebo. Cette action, manifeste à 30 et 120 minutes, le demeure à 210 minutes contrairement à celle de la marijuana.

Activité subjective des substances

En fin d'après-midi, les volontaires ont jugé différemment ($p < 0.01$) l'activité de la cigarette selon la dose de THC qu'elle contenait. Sous placebo, ils la jugent très peu active, mais elle est dite active ou plus avec les doses de 10 et 20 mg de THC. Les sujets distinguent moins bien ($p < 0.05$) le degré d'activité de la capsule de d-amphétamine dont seule la forte dose est jugée plus active que le placebo.

DISCUSSION

Appétit et consommation alimentaire

Avec la forte dose de THC, l'appétit et la consommation alimentaire, estimés par les mesures objective et subjective, sont diminués au moment de l'intoxication cannabique maximale et à l'heure normale du déjeuner. Un tel résultat n'était pas prévisible à la lecture de la littérature actuelle. Par contre, la diminution post-prandiale de la satiété et l'augmentation post-méridienne de l'appétence confirment les résultats de Hollister² qui trouve une légère augmentation dans la consommation de "milk shakes" chez une majorité de volontaires, quatre à cinq heures après la prise de THC *per os*. La baisse de l'appétit avant et durant le repas et la diminution marquée des ingesta à ce moment semblent donc contredire ces résultats et d'autres, d'ailleurs très peu concluants^{2, 12, 13}, obtenus jusqu'à maintenant.

Cette contradiction n'est toutefois pas complète et les différences dans les conditions expérimentales permettent d'avancer une explication plausible. Les doses de marijuana administrées par Hollister sont inférieures en efficacité à notre dose de 20 mg de THC, puisque la voie orale a été employée par cet auteur¹⁵. Ce dernier aurait ainsi décrit les mêmes effets que ceux que nous avons observés avec la faible dose de marijuana: seulement une augmentation moyenne de l'appétence après un délai (jusqu'à la fin du repas) sans changement significatif. Un tel délai est observé par différents auteurs^{1, 14} quelle que soit la voie d'administration, pulmonaire ou orale; le délai est plus long et s'explique assez facilement avec la voie orale¹⁵.

Les effets observés avec notre forte dose ne semblent pas sujets à la grande variabilité décrite par

Hollister² et Dornbush et coll.¹². Une majorité mange plus, une minorité mange moins dans une étude, et une bonne partie des volontaires n'ont pas plus faim dans la seconde par rapport à ce qu'ils font ou ressentent sous l'influence du placebo. Nos sujets ne sont pas leurs propres témoins et ils nous est impossible de dire si chacun a mangé moins avec 20 mg de THC qu'il aurait mangé avec le placebo. Cependant presque tous les sujets avec la forte dose ont mangé moins que le sujet qui a ingéré la plus petite quantité de nourriture sous l'influence du placebo. De plus, tous les sujets sans exception ont mangé l'après-midi après la prise de 20 mg de THC et celle du placebo de d-amphétamine alors que deux seulement des sept volontaires sous l'influence des deux placebos ont mangé à la même période.

On pourrait croire que la diminution des ingesta au repas, avec 20 mg de THC, cause la diminution de la satiété et l'augmentation de l'appétence qui suivent; les sujets auraient plus d'appétit l'après-midi parce qu'ils ont moins mangé au déjeuner. Tel n'est pas cependant le cas. Aucune corrélation, négative ou positive ($-.2 < r < .2$), n'est retrouvée entre la quantité de nourriture ingérée et ces variables subséquentes: les sujets qui ont le moins mangé ne sont pas nécessairement ceux qui ont eu plus d'appétit l'après-midi. De même, ceux qui ont mangé après le repas n'ont pas ingéré moins d'aliments le midi que ceux qui n'ont pas mangé l'après-midi (test de « t » non significatif, $p > .4$). La forte dose de marijuana produit donc deux effets différents dans le temps, une diminution suivie d'une augmentation, et non une diminution compensée ensuite par une augmentation.

On a tenté d'expliquer l'augmentation de l'appétit par une action métabolique du THC. Seul le métabolisme des glucides semble touché: une légère détérioration de la tolérance au glucose a été observée et l'hormone de croissance est probablement fortement augmentée^{16, 17}. L'absence d'effet sur l'insuline^{16, 17} et sur la glycémie^{12, 16} suggère par contre que nos observations doivent s'expliquer par un autre mécanisme que celui d'un trouble métabolique glucidique. Le contraste entre nos résultats et ceux de Hollister² et Abel¹³ peut toutefois être attribué, du moins en partie, à la différence de la nourriture présentée: les sucreries par opposition à un repas dont presque tout le poids correspond aux aliments autres que le dessert.

La diminution de l'appétit et de la consommation alimentaire observée durant plus de cinq heures avec la d-amphétamine confirme nos résultats antérieurs avec les mêmes instruments de mesure^{7, 8, 18}. La

présence significative de cet effet démontre la validité de nos mesures et donne un indice de leur sensibilité. Le questionnaire ne reflète pas aussi bien l'effet de la marijuana sur la consommation alimentaire que l'effet de la d-amphétamine. Cette différence peut s'expliquer par la diminution de la mémoire récente causée par la marijuana^{12, 13}.

La non-additivité des effets des deux substances sur la seule consommation alimentaire mesurée par le poids des aliments ne peut être expliquée uniquement par le fait qu'un maximum d'effets ait été atteint par l'une ou l'autre des substances: l'addition des effets des faibles doses demeurerait possible. Cette interaction inexplicée est la seule qu'on ait observée jusqu'à maintenant, tant parmi les nombreuses variables que nous avons mesurées que parmi celles étudiées ailleurs¹⁹.

Variables cardio-vasculaires et respiratoires

Nos résultats sur la tension artérielle et les rythmes cardiaque et respiratoire confirment les données de la littérature et les conclusions de notre expérience-pilote⁶. Même si la marijuana, à des doses semblables aux nôtres, diminue la résistance spécifique des voies respiratoires, elle ne change pas le rythme de la respiration des mêmes sujets²⁰. Avant la découverte de l'action sur cette résistance spécifique, les auteurs étaient unanimes à reconnaître que la marijuana ne provoquait pas d'effet sur la respiration^{15, 21}.

Dans la plupart des études publiées, on ne note pas d'effet de la marijuana sur la tension artérielle^{15, 19, 20}. Johnson et Domino⁴ décrivent cependant une faible relation entre la dose et les pressions systolique et diastolique. Enfin Weiss et coll.²¹, utilisant une technique plus précise, trouve une augmentation de la tension artérielle moyenne chez des sujets couchés. Peut-être avons-nous réussi à obtenir un état de repos suffisant chez nos sujets assis pour obtenir l'augmentation observée, effet disparaissant ensuite quand les volontaires se sont levés. Le grand nombre de sujets utilisés dans cette expérience a sans doute permis de déceler de façon significative la hausse de la diastolique, et non seulement celle, plus importante, de la systolique. Cette dernière confirme les résultats chez six volontaires de notre expérience-pilote, où la méthode de mesure usuelle était aussi employée⁶.

Si la hausse observée de la tension artérielle est un effet bien connu de la d-amphétamine, l'augmentation de la fréquence cardiaque signe l'effet de la marijuana^{4, 5, 6, 9, 15, 19, 21}. Dans cette expérience, non seulement des habitués du *Cannabis* ont-ils re-

connu, aux sensations éprouvées, l'activité de la marijuana qu'ils ont fumée, mais ces sensations se sont reflétées sur le pouls, témoin fidèle de l'activité cannabique.

Résumé

Cette étude comparative de l'association marijuana-amphétamine sur l'appétit et la consommation alimentaire de l'utilisateur cannabique est réalisée chez 63 volontaires répartis, de façon aléatoire, en 9 groupes égaux. Trois doses de dextro-amphétamine (0, 7.5 et 15 mg) et trois doses de $\Delta 9$ -THC (0, 10 et 20 mg) sont attribuées aux groupes expérimentaux de sorte que chaque groupe reçoit une des 9 combinaisons possibles. La procédure expérimentale est la suivante: petit déjeuner uniformisé suivi 1 à 2 heures après d'une capsule de d-amphétamine, intervalle de 1½ heure et cigarette de marijuana, intervalle de 1 heure et déjeuner complet («TV Dinner»). La mesure des ingesta est faite par double pesée. L'estimé de l'appétit, de la consommation alimentaire, de la réactivité envers la nourriture, de la satiété post-prandiale et de l'appétence post-méridienne est réalisé par un questionnaire soumis aux sujets à la fin de la journée. Le pouls, la tension artérielle et le rythme respiratoire servent de mesures-critères à la validité de l'expérience.

Les résultats cardio-vasculaires démontrent un effet pharmacologique compatible avec l'activité connue des deux substances étudiées. Les tensions artérielles, systolique et diastolique, augmentent significativement, sous d-amphétamine et sous marijuana, 30 et 120 minutes après le début d'inhalation de cette dernière. Le rythme cardiaque augmente dès la trentième minute sous l'effet du *Cannabis*, mais seulement après 300 minutes avec la d-amphétamine.

La d-amphétamine réduit, proportionnellement à la dose, l'appétit et la consommation alimentaire, quelle que soit la variable estimée. Par contre, la marijuana montre, à forte dose, un effet biphasique d'inhibition suivie d'une stimulation des deux paramètres. Au repas, l'appétit et la consommation alimentaire diminuent, à la fin du repas et dans l'après-midi ils augmentent. À faible dose, la marijuana ne produit que la phase de stimulation, phénomène déjà rapporté dans la littérature. La qualité de la nourriture n'explique pas les résultats obtenus. De même, l'effet stimulant de la marijuana n'est point la conséquence métabolique de l'inappétence préalable. Enfin, la mesure des ingesta permet d'identifier, pour la première fois, une interaction significative des deux substances dont les effets inhibiteurs ne s'additionnent pas.

Summary

The effects of the marihuana-dextroamphetamine combination on appetite and food intake were studied in this controlled double-blind experiment. Sixty-three marihuana users were randomly divided into 9 equal groups. Each group received one of the 9 possible drug-dose combinations: one of the three doses of d-amphetamine (0, 7.5 and 15 mg) and one of the three doses of Δ^9 -THC (0, 10 and 20 mg). D-amphetamine was administered orally 1 to 2 hours after a standard breakfast and marihuana was smoked 1½ hour later; after a one hour interval, a complete lunch was served (TV Dinner). Food intake was assessed by weighing the food presented and that left over. A questionnaire, completed by subjects at 6:00 p.m., estimated appetite before and during lunch, food intake and food quality during the meal, postprandial satiety as well as appetite and food consumption in the afternoon. Blood pressure, pulse and respiratory rates served as validity criteria for the experiment.

The cardiovascular results show pharmacological effects that are consistent with the known activity of the two drugs. Systolic and diastolic blood pressures were significantly increased by both drugs, 30 and 120 minutes after the beginning of marihuana inhalation. Pulse rate increased quickly and markedly with marihuana, but after 300 minutes following the sole administration of d-amphetamine.

D-amphetamine produced a highly significant and dose-related reduction of appetite and food intake during the entire period of investigation. A biphasic effect was found with the higher dose of marihuana: a diminution followed by an increase of both variables. First appetite and food intake were inhibited; then, at the end of the meal and afterwards, they were stimulated while satiety was decreased. The lower active dose caused only the later stimulation, as already described in the literature. These results are not explained by the quality of the food served, and the stimulating effect of marihuana on appetite is not related to the prior inhibition or lack of food intake. A significant interaction was found between the two drugs on food intake at lunch: the effects of the substances were not additive. This is the first interaction reported between these two drugs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ames, F.: *Cannabis sativa* and its role in the model psychoses. *J. Ment. Sci.*, 104: 972-999, 1958.
2. Hollister, L.E.: Hunger and appetite after single doses of marihuana, alcohol, and dextroamphetamine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12: 44-49, 1971.
3. Allentuck, S. et Bowman, K.M.: Psychiatric aspects of marihuana intoxication. *Amer. J. Psychiat.*, 99: 248-251, 1942.
4. Johnson, S. et Domino, E.F.: Some cardiovascular effects of marihuana smoking in normal volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12: 762-768, 1971.
5. Galanter, M., Wyatt, R.J., Lemberger, L., Weingartner, H., Vaughan, T.B. et Roth, W.T.: Effects on humans of Δ^9 -tetrahydrocannabinol administered by smoking. *Science*, 176: 934-936, 1972.
6. Gagnon, M.-A. et Elie, R.: Relations dose-effet de la marihuana et de la dextro-amphétamine sur des variables neuro-physiologiques et cardio-respiratoires chez l'homme. *Toxicomanies*, 6: 305-331, 1973.
7. Gagnon, M.-A.: Contribution à la pharmacologie humaine et clinique de la fenfluramine et à la méthodologie de l'évaluation des anorexigènes chez l'homme. Thèse de doctorat, no 1673, Université Laval, Québec, 1969.
8. Gagnon, M.-A. et Tétreault, L.: Pharmacologie humaine des anorexigènes: validité d'un questionnaire sur l'appétit. *Union Méd. Can.*, 104: 922-929, 1975.
9. Nahas, G.G.: Pharmacologie clinique du *Cannabis sativa* et plus particulièrement du Δ^9 -THC. *Bull. Narc. (F)*, 15 (1): 9-41, 1973.
10. Winer, B.J.: Statistical principles in experimental design. McGraw-Hill, édit., Toronto, 1971.
11. Siegel, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences. McGraw-Hill, édit., Toronto, 1956.
12. Dornbush, R.L., Fink, M. et Freedman, A.M.: Marijuana, memory, and perception. *Amer. J. Psychiat.*, 128 (2): 86-89, 1971.
13. Abel, E.L.: Effects of marihuana on the solution of anagrams, memory and appetite. *Nature*, 231: 260-261, 1971.
14. Hollister, L.E., Richards, P.K. et Gillespie, H.K.: Comparison of tetrahydrocannabinol and synhexyl in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 9: 783-791, 1969.
15. Isbell, H., Gorodetzky, C.W., Jasinsky, D., Claussen, V., Spulak, F. v. et Korte, F.: Effects of (—) Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol in man. *Psychopharmacologia* 11: 184-188, 1967.
16. Podolsky, S., Pattavina, C.G. et Amaral, M.A.: Effect of marihuana on the glucose-tolerance test. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 191: 54-60, 1971.
17. Hollister, L.E. et Reaven, G.M.: Delta-9-tetrahydrocannabinol and glucose tolerance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16: 297-302, 1974.
18. Gagnon, M.-A., Gauthier, R. et Tétreault, L.: Subjective versus objective measurement of appetite and feeding: evidence for central stimulation in man by fenfluramine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 15: 205-206, 1974.
19. Zalzman, S., Liskow, B., Cadoret, R. et Goodwin, D.: Marijuana and amphetamine: the question of interaction. *Amer. J. Psychiat.*, 130: 707-708, 1973.
20. Tashkin, D.P., Shapiro, B.J. et Frank, I.M.: Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol in healthy young men. *New Engl. J. Med.*, 289: 336-341, 1973.
21. Weiss, J.L., Watanabe, A.M., Lemberger, L., Farnkin, N.R. et Carbon, P.V.: Cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 13: 671-684, 1972.

pharmacologie clinique et méthodique

PHARMACOLOGIE HUMAINE DES ANOREXIGÈNES

VALIDITÉ D'UN QUESTIONNAIRE SUR L'APPÉTIT

M.-A. GAGNON, M.D., D.Sc.¹ et L. TÉTREULT, M.D., M.Sc.²

Au cours des dernières décennies, la pharmacologie humaine et clinique s'est imposée et développée grâce à l'application rigoureuse des principes de la Méthode Scientifique¹ dans un domaine où l'arbitraire, l'« intuition clinique », les « études-impressions » et les arguments d'autorité régnaient en maîtres. Devant la complexité de la situation clinique, par rapport à celle prévalant en recherche animale, cette application des principes universels régissant les sciences exactes a dû s'accompagner d'une ingéniosité toute particulière pour tenir compte des facteurs psychologiques qui influencent l'efficacité de toute action thérapeutique. Le contrôle de cette influence est d'autant plus nécessaire que les effets recherchés sont plus subjectifs; il l'est de façon éminente en psychopharmacologie. Les anorexigènes sont des psychotropes et l'étude de leurs effets aigus chez l'homme sain, dans le cadre d'expériences « contrôlées », doit contribuer à l'évaluation comparative des nombreux produits de cette classe de médicaments.

La progression des sciences exactes est étroitement liée à la mise au point de nouveaux instruments de mesure. Après l'effort d'application des principes scientifiques, le développement technologique constitue actuellement le principal défi de la pharmacologie humaine. Ainsi, l'évolution de la psychopharmacologie humaine et clinique passe par l'invention de techniques spécifiques à l'évaluation des effets pharmacologiques et thérapeutiques des différentes classes de médicaments dont les effets principaux sont dits « subjectifs ».

Avec les anorexigènes, les principes de la méthodologie scientifique n'ont été que très peu appliqués. Les techniques de mesure des effets principaux n'ont pas été développées. Enfin les effets spécifiques, subjectifs et reliés à l'action thérapeutique n'ont pas été envisagés en vue d'une évaluation comparative.

¹ Professeur à l'INRS-Santé, membre du Département de recherche du Centre Hospitalier St-Jean-de-Dieu. Adresse: INRS-Santé, C. H. St-Jean-de-Dieu, Montréal, Québec, Canada H1N 1Z0.

² Directeur de l'INRS-Santé, directeur du Département de recherche du Centre Hospitalier St-Jean-de-Dieu.

MÉTHODOLOGIE ET TECHNOLOGIE DES ANOREXIGÈNES

Alors que les amphétaminiques sont surtout utilisés dans le traitement de l'obésité, la recherche chez les volontaires sains porte d'abord sur leurs effets psychostimulants centraux et non sur leurs effets anorexigènes. Ainsi on a étudié leurs actions sur la vigilance et sur la performance intellectuelle². En clinique, le traitement amphétaminique de la dépression a été évalué et abandonné³. L'efficacité thérapeutique de ces nooanaleptiques dans l'agitation pathologique des enfants est bien documentée⁴. Quand il s'agit du traitement de l'obésité, les travaux de recherche sur les anorexigènes potentiels sont écourtés et abordent d'emblée l'appréciation des effets sur la réduction du poids des malades⁵, immédiatement après des expériences de phase I (toxicité aiguë) chez l'homme sain. En plus de l'approche tronquée, les évaluations thérapeutiques, même si elles comportent des mesures de contrôle, négligent la comparaison essentielle d'un nouvel anorexigène à un standard de référence. Ainsi on ne peut conclure de la littérature à la supériorité de quelque substance sur la dextro-amphétamine⁶.

En thérapeutique, l'anorexigène n'est qu'un complément du régime alimentaire restrictif. Si les malades suivent leur régime, il n'y a aucune raison pour qu'ils maigrissent davantage avec ce supplément médicamenteux — à moins d'admettre une action catabolique indépendante de l'effet sur l'appétit, ce qui est généralement rejeté. La réduction de poids ou de volume du tissu adipeux ne peut donc pas constituer l'effet spécifique des anorexigènes dans l'obésité. C'est plutôt l'influence des médicaments sur la facilité à suivre le régime recommandé qu'il faut d'abord rechercher et évaluer⁷.

Hors du contexte clinique, l'effet pharmacologique correspondant ainsi que le principal ou seul effet spécifique de ces substances chez l'homme sain est leur effet sur l'appétit. L'appétit en tant que sensation et désir de manger quoi que ce soit, surtout si c'est bon. Cette sensation, l'appétit, se distingue de la réponse, la consommation alimentaire, même si les deux phénomènes sont reliés. A notre

connaissance une seule étude a porté spécifiquement sur les effets aigus des anorexigènes chez l'homme sain; malheureusement elle n'a porté que sur la consommation et non sur l'appétit⁸.

A l'occasion de l'évaluation d'un anorexigène récent, nous avons abordé la pharmacologie humaine, clinique et non clinique, des anorexigènes. Nous avons tenté de développer les mesures des phénomènes suivants: l'appétit, la facilité à suivre un régime^{7,9} et l'insomnie, un effet indésirable habituel^{7,10}. Nous nous limitons ici à décrire nos résultats sur la mesure de l'appétit.

LE QUESTIONNAIRE SUR L'APPÉTIT

Le questionnaire évalue quelques aspects de l'appétit à quatre moments par rapport au repas considéré: avant, pendant, juste après et dans les heures qui suivent (Tableau I). Les quatre premières questions cherchent à mesurer l'appétit alors qu'il n'est pas encore influencé par la vue des aliments. Les deux questions suivantes s'intéressent à l'appétit « qui vient en mangeant », c'est-à-dire à celui qui est influencé par la qualité de la nourriture présentée et par les habitudes alimentaires et culinaires du sujet. Par les questions sur le goût des aliments et sur la quantité consommée, on vise à évaluer indirectement l'appétit au cours du repas. La satiété, sensation complémentaire de l'appétit, est étudiée à la fin du repas. Les dernières questions portent sur l'appétence dans la période post-prandiale.

Par des questions simples et directes, nous tentons de mesurer l'intensité de l'appétit autour de deux points centraux: l'un qualifié de « normal », l'autre identifié par la réponse: « comme d'habitude ». La normalité non définie se réfère au sujet lui-même ou de façon plus probable aux autres: le sujet peut, par exemple, qualifier son appétit de « très grand » lorsqu'il le compare à celui des autres. L'autre point médian est plus précis: il se réfère aux habitudes mêmes du sujet.

Autour de la référence centrale, les réponses suggérées dans les questions les plus détaillées couvrent toute l'échelle de l'intensité sans qu'on ait multiplié inutilement les possibilités de réponses; l'expérience en algésiémétrie a prouvé que des réponses nombreuses apportent plus de confusion que de précision¹¹. Cette dernière est plutôt recherchée par la considération de plusieurs questions à la fois; aux questions détaillées sont ajoutées des questions plus simples qui explorent les réponses extrêmes. Dans les questions qui se complètent, l'addition des cotes attribuées aux réponses permet

une plus grande discrimination et cette façon de procéder conserve à chaque question sa pleine clarté d'interprétation.

Les mots « faim » et « appétit » sont employés dans le questionnaire. Nous n'avons pas voulu distinguer les deux concepts et nous croyons que les sujets ont fait de même: les mots ont été employés indifféremment selon le langage habituel. Les volontaires normaux des expériences sur les anorexigènes ont rarement vraiment « faim », ils ne ressentent pas ces contractions de l'estomac associées plus spécifiquement à la physiologie de cette sensation distincte, en dehors des circonstances d'un jeûne provoqué. Hollingsworth et Amatruda¹² n'ont d'ailleurs retrouvé une telle sensation que de façon inconstante chez seulement le tiers des obèses qui suivaient un régime de 800 calories par jour. Nos sujets sains ont tous répondu qu'ils « avaient faim » au début du repas (question 1) sous l'influence du placebo: en fait, ils « avaient de l'appétit ».

Dans l'intention de vérifier les principaux types de validité¹³ de ce questionnaire, nous avons utilisé trois expériences: une expérience de pharmacologie humaine sur la fenfluramine, une expérience portant sur l'évaluation thérapeutique de ce médicament et enfin une expérience de pharmacologie humaine étudiant les effets de la combinaison marijuana-amphétamine.

L'EXPÉRIENCE PRINCIPALE

Cinq milligrammes de d-amphétamine sont comparés au placebo, et à 20, 40 et 60 mg de fenfluramine^{7,9}. A deux reprises, lors de deux semaines consécutives, ces cinq traitements sont administrés à chacun des 50 sujets; nous voulions voir si les résultats obtenus la première semaine se reproduiraient fidèlement au cours de la deuxième.

Le plan prévoyait de plus une période d'entraînement de trois jours pour permettre aux volontaires de se familiariser à fond avec les mesures. Les volontaires de l'expérience, âgées de 18 à 24 ans, sont des infirmières ou pour la plupart des étudiantes-infirmières. Selon la méthode de Willoughby¹⁴ et les tables de poids idéal, elles ne sont ni maigres, ni obèses; elles sont en bonne santé. Ces critères de choix des sujets suivent la recommandation de Modell et Reader⁶ afin d'assurer une réponse normale, et au questionnaire et à l'action pharmacologique, réponse qui pourrait être viciée par la présence d'obésité ou d'une autre maladie. Cette population offre de plus l'avantage d'une bonne motivation et d'un haut degré de compréhension.

TABLEAU I
QUESTIONNAIRE SUR L'APPÉTIT

A — Appétit isolé (au début du repas)

- 1 — Au début du repas, aviez-vous faim? Oui (5) Non (3)
- 2 — Au début du repas, votre appétit était-il:
- | | |
|------------|-----|
| très grand | (7) |
| grand | (6) |
| normal | (5) |
| petit | (4) |
| nul | (3) |
- 3 — Au début du repas, étiez-vous capable de manger? Oui (5) Non (1)
- 4 — Au début du repas, aviez-vous faim:
- | | |
|--------------------------------|-----|
| beaucoup plus que d'habitude? | (7) |
| plus que d'habitude? | (6) |
| comme d'habitude? | (5) |
| moins que d'habitude? | (4) |
| beaucoup moins que d'habitude? | (3) |

B — Goût et appétit (durant le repas)

a) Qualité de la nourriture

- 5 — Au repas, la nourriture était-elle:
- | | |
|-----------------------|-----|
| très bonne? | (7) |
| bonne? | (6) |
| ni bonne ni mauvaise? | (5) |
| mauvaise? | (4) |
| très mauvaise? | (3) |
- 6 — Au repas, la nourriture était-elle:
- | | |
|--------------------------------------|-----|
| bien meilleure que d'habitude? | (7) |
| meilleure que d'habitude? | (6) |
| comme d'habitude? | (5) |
| moins bonne que d'habitude? | (4) |
| beaucoup moins bonne que d'habitude? | (3) |

b) Appétit

- 7 — Au repas, avez-vous mangé:
- | | |
|--------------------------|-----|
| avec beaucoup d'appétit? | (7) |
| avec appétit? | (5) |
| sans appétit? | (3) |
| avec léger dégoût? | (2) |
| avec grand dégoût? | (1) |
- 8 — Au repas, avez-vous mangé avec:
- | | |
|--|-----|
| beaucoup plus d'appétit que d'habitude? | (7) |
| plus d'appétit que d'habitude? | (6) |
| appétit comme d'habitude? | (5) |
| moins d'appétit que d'habitude? | (4) |
| beaucoup moins d'appétit que d'habitude? | (3) |

c) Quantité de nourriture

- 9 — Au repas, avez-vous mangé? Oui (5) Non (1)
- 10 — Au repas, avez-vous mangé:
- | | |
|--------------|-----|
| énormément? | (7) |
| beaucoup? | (6) |
| normalement? | (5) |
| peu? | (4) |
| très peu? | (3) |

TABLEAU I (suite)
QUESTIONNAIRE SUR L'APPÉTIT

11 — Au repas, avez-vous mangé:		
beaucoup plus que d'habitude?	(7)	
plus que d'habitude?	(6)	
comme d'habitude?	(5)	
moins que d'habitude?	(4)	
beaucoup moins que d'habitude?	(3)	
C — <i>Appétit et satiété</i> (à la fin du repas)		
12 — A la fin du repas, auriez-vous aimé manger plus?	Oui (7)	Non (5)
13 — A la fin du repas, auriez-vous pu manger plus?	Oui (7)	Non (5)
D — <i>Après-midi</i>		
14 — Après-midi, avez-vous mangé?	Oui (7)	Non (5)
15 — Après-midi, avez-vous eu faim?		
beaucoup plus que d'habitude?	(7)	
plus que d'habitude?	(6)	
comme d'habitude?	(5)	
moins que d'habitude?	(4)	
beaucoup moins que d'habitude?	(3)	

Durant les 3 jours d'apprentissage sous placebo et à chacun des 10 jours expérimentaux, les sujets prennent l'un des 5 médicaments à 8 heures avant un petit déjeuner obligatoire composé essentiellement de glucides et de boissons non caféinées. La prise du médicament et le repas sont surveillés. Un casse-croûte leur est permis dans la matinée, à condition qu'il soit semblable d'un jour à l'autre. A midi, on demande aux sujets de manger à leur faim au cours du repas mesuré et le questionnaire leur est soumis à 16 heures.

Du lundi au vendredi des 2 semaines expérimentales, un menu différent est présenté. Les portions sont mesurées au préalable; le poids et le volume des aliments restants sont estimés respectivement au gramme et au millilitre près. La valeur calorique des ingesta est de plus calculée. Ces mesures physiques de la consommation alimentaire serviront à estimer la validité concurrente du questionnaire.

Pour tenir compte de la différence entre les menus ou les jours, un plan en carré latin est adopté afin d'équilibrer les 5 traitements et les 5 jours de la première semaine. Les sujets sont divisés au hasard en 5 groupes de 10, chaque groupe recevant les médicaments dans un ordre particulier. Le carré latin de la première semaine est répété de façon identique dans la deuxième et l'analyse de variance, adaptée à ce plan complexe, est appliquée au traitement des données¹⁵. Les analyses portent sur chaque mesure physique et leur combinaison, de même

que sur chaque question et l'addition des groupes de réponses.

Dans cette étude comparative, les sujets sont leurs propres témoins; la technique du double insu, l'uniformisation des conditions expérimentales, l'attribution aléatoire des traitements, la surveillance de l'administration, la quantification des données et l'analyse statistique des résultats sont les principales mesures de contrôle utilisées. L'influence du passage du temps est contrôlée par la période d'apprentissage et l'analyse mathématique; cette dernière permet aussi le contrôle d'effets prolongés éventuels des substances à l'étude.

L'EXPÉRIENCE THÉRAPEUTIQUE

Deux doses de fenfluramine, 20 et 40 mg, sont comparées durant 6 semaines à 5 mg de d-amphétamine et au placebo dans le traitement de l'embonpoint et de l'obésité. Ces médicaments sont pris trois fois par jour, avant les repas, par les femmes volontaires qui doivent aussi suivre un régime de 1,800 calories, individualisé selon le goût des sujets. Ces derniers sont des travailleurs non sédentaires, ne présentant pas d'autre maladie. Selon l'âge (20 à 30, 31 à 45) et le surplus de poids sur le poids idéal (11 à 20%, 21 à 30%), l'échantillon est divisé en quatre groupes. Chacun de ces derniers est subdivisé, selon les lois du hasard, en quatre sous-groupes recevant l'un des quatre traitements.

Tous les 10 ou 11 jours, les volontaires répondent à des questions, semblables à celles sur l'appétit,

portant sur leur facilité à suivre leur régime; de plus, elles sont pesées à jeun et nues sous des jaquettes de papier. Les cotes des réponses sont analysées à l'aide de l'analyse de variance correspondant au plan et tenant compte de l'inégalité d'effectifs des sous-groupes. Les diminutions de poids brutes et diverses modifications de ces dernières, suggérées par Feinstein⁵, sont soumises à l'analyse de covariance correspondante, qui tient compte du poids idéal et du poids réel avant traitement. Cette expérience comparative comporte aussi les mesures de contrôle nécessaires à une conclusion scientifique: technique du double insu, uniformisation des conditions, attribution aléatoire des traitements, stabilité des doses, quantification des données et analyse statistique des résultats.

EXPÉRIENCE SUR LA COMBINAISON MARIJUANA-AMPHÉTAMINE

Cette expérience est décrite en détail dans le même numéro de ce Journal¹⁶ et les résultats cités servent surtout à confirmer les résultats de l'expérience principale dans la discussion de la validité de construction. Rappelons sommairement que 9 groupes de 7 sujets reçoivent les 9 combinaisons possibles de trois doses de d-amphétamine (0, 7.5 et 15 mg) et de marijuana (0, 10 et 20 mg de Δ 9-THC). La première substance est prise *per os*, 1 à 2 heures après un petit déjeuner semblable à celui donné aux volontaires de l'expérience principale. La marijuana est fumée 1½ heure après, le poids d'un plateau d'aliments est mesuré au moment du déjeuner 1 heure plus tard et les restes sont ensuite pesés. Les volontaires, tous jeunes usagers de la marijuana, répondent au questionnaire sur l'appétit en fin d'après-midi. Les mesures de contrôle appropriées sont prises et les résultats sont soumis aux analyses statistiques correspondant au plan expérimental.

VALIDITÉ DU CONTENU

La sensation est une expérience vécue, personnelle, inaccessible aux mesures physiques et souvent à la description. Par un questionnaire sur un état subjectif en particulier, le chercheur tente de faire apprécier par le sujet cette sensation en le forçant à la percevoir et à la mesurer sous plusieurs angles. Un questionnaire valide quant à son contenu comporte des éléments se rapportant réellement à la sensation mesurée et non pas, à l'insu du sujet et du chercheur, à des sensations associées. Il s'agit là d'un problème de logique matérielle parfois insoluble, mais qui semble plus facile d'abord pour une sensation dérivée en partie d'un besoin physiolo-

gique. Le sujet de l'expérience ne fait pas toujours, comme le souhaiterait le chercheur, de distinction nette entre l'appétit, le phénomène à mesurer, et l'habitude alimentaire associée, source d'erreur. La validité de contenu, à notre avis, n'est habituellement pas démontrée de façon expérimentale. On l'accepte parce qu'elle nous semble logique et parce qu'aucun autre aspect de la validité du questionnaire ne l'a contredite. Le questionnaire semble valide à ce point de vue, car les résultats obtenus montrent que les réponses des sujets aux différentes questions se complètent sans se contredire et qu'aucune expérience sur les autres types de validité n'apporte de raison de douter de l'opinion que nous avons qu'il mesure bien l'appétit. Les arguments ici employés relèvent à la fois et de façon indissociable d'arguments logiques et expérimentaux.

Modell a prétendu que les anorexigènes ne font que distraire l'attention des obèses qui oublieraient ainsi de manger¹⁷. On a montré depuis chez l'animal que ces médicaments agissent sur le centre de l'appétit et influencent directement la consommation alimentaire¹⁸. La réponse étant liée à la sensation, il est alors difficile de nier l'effet sur l'appétit de l'animal. La consommation alimentaire est réduite chez les volontaires sains de Hertig et Dillon⁸ comme dans notre expérience principale; la modification des ingesta de nos sujets est en forte relation avec la variation de leurs réponses aux questionnaires (cf. infra). Il nous semble enfin difficile de croire que nos sujets, qui avaient à répondre de l'effet des traitements sur leur appétit de façon aussi obvie et après un entraînement à cet effet, se soient laissés distraire de cette responsabilité ou aient fourni des réponses viciées par une mauvaise interprétation des questions ou une sensation affectée par un processus pathologique. Les questions nous paraissent assez simples et assez clairement posées.

VALIDITÉ DE CONSTRUCTION

Il y a, pour un questionnaire sur l'appétit, validité de construction si celui-ci permet la démonstration expérimentale objective de l'efficacité de facteurs reconnus agissant sur l'appétit: si l'on accepte que la d-amphétamine est un anorexigène, le questionnaire doit pouvoir démontrer une différence significative entre ce médicament et un placebo.

Toutes les questions portant sur l'appétit lui-même (questions 1 à 4, 7, 8 et 15) montrent, dans l'expérience principale, une réduction hautement significative ($p < 0.01$) de cette sensation avec 5 mg de d-amphétamine. Même les questions les

plus simples (questions 1 et 3) distinguent les substances actives du placebo ($p < 0.05$). Les questions plus complètes permettent la détection de différences plus petites entre les effets des diverses doses des anorexigènes: 60 mg de fenfluramine agit plus fortement ($p < 0.05$) que les deux faibles doses de cette substance, qui ne diffèrent pas de façon significative. Les effets de la d-amphétamine se situent entre ceux de 60 mg et ceux de 20 et 40 mg de fenfluramine. L'addition des cotes des réponses permet une plus grande discrimination, en particulier en montrant des différences significatives entre la d-amphétamine et tantôt les faibles doses de l'autre anorexigène, tantôt la forte dose. Ces résultats montrent la sensibilité des questions et l'utilité de la présence de chacune.

Les réponses aux mêmes questions dans l'expérience sur la combinaison marijuana-amphétamine font apparaître un effet hautement significatif et proportionnel à la dose de la d-amphétamine. La première expérience démontre l'activité d'un autre anorexigène, la fenfluramine, alors que dans celle-ci les actions inhibitrice puis stimulante de la marijuana sur l'appétit apparaissent ¹⁶.

Si le questionnaire est bien construit, les cotes des réponses doivent diminuer avec l'augmentation de la dose du médicament reconnu efficace sur l'appétit, soit la d-amphétamine. Dans les deux expériences, toutes les cotes moyennes obtenues avec le placebo sont tout près de 5, qui est la valeur de référence centrale. Les cotes diminuent et n'augmentent jamais avec l'augmentation de la dose de l'anorexigène. Les cotes diminuent aussi, comme prévu, quand la satiété augmente à la fin du repas. La question 13, bien que simple à l'extrême, décèle l'augmentation de la satiété signant le début de l'action stimulante de la marijuana sur l'appétit. Les questions (9, 10, 11 et 14) estimant l'appréciation subjective de la consommation alimentaire démontrent aussi l'effet connu des anorexigènes. Comme on devait le trouver, la d-amphétamine diminue la consommation alimentaire et non seulement l'appétit.

Ainsi toutes les réponses qui doivent être influencées par les anorexigènes l'ont été et dans le sens prédit. Les questions 7, 8 et 9 portant sur la qualité de la nourriture ne montrent qu'un faible effet global des traitements actifs, et seulement dans l'expérience principale. Ces questions montrent qu'on ne peut expliquer l'action anorexigénique par une appréciation fortement perturbée de la qualité de la nourriture. Cette démonstration est d'autant plus probante que la relation entre ces questions et celles portant sur la consommation alimentaire diminue avec l'augmen-

tation de l'anorexie: le coefficient de corrélation est de 0.6 sous placebo et descend à 0.4 sous l'influence de la médication active. Les corrélations sont très significatives et elles augmentent par contre entre les questions portant sur les différentes facettes de l'appétit. Si les questions sur le goût des aliments sont peu utiles à la mesure de l'effet anorexigène, elles permettent toutefois de distinguer de façon hautement significative les différences de qualité des 5 menus offerts. Comme l'action des anorexigènes sur l'appétit diffère aussi de jour en jour significativement, ces questions permettent d'expliquer ces variations, puisque le goût des aliments peut influencer l'appétit.

Ainsi les deux expériences portant sur les effets aigus de la d-amphétamine nous permettent de démontrer la validité de construction de toutes les parties du questionnaire. Ce dernier montre l'efficacité de la d-amphétamine, un facteur dont l'action sur l'appétit est reconnue.

VALIDITÉ CONCURRENTÉ

La mesure concurrenté des ingesta par des moyens physiques est du type des mesures qui sont à la base même des sciences exactes. Si la quantité d'aliments ingérés est liée à l'appétit, il est possible de valider les mesures subjectives de l'appétit en montrant les relations de ces dernières avec les mesures physiques de l'ingestion. A cette fin nous établirons d'abord la relation entre les mesures physiques et les mesures subjectives d'un même objet, la consommation alimentaire, puis nous procéderons à l'examen des liens qui relie cette dernière à l'appétit.

Nous avons vu que la mesure subjective des ingesta montre des effets significatifs des anorexigènes. Les mesures du poids, du volume et de la valeur calorique des aliments ingérés portent à des conclusions identiques: les ingesta sont diminués très significativement ($p < 0.01$) par l'augmentation de la dose de fenfluramine et de d-amphétamine, les deux faibles doses de cette première ne diffèrent pas de façon significative et la d-amphétamine se situe juste avant 60 mg de fenfluramine. Non seulement les résultats sont-ils identiques, mais les grammes, les millilitres et les calories sont en très forte corrélation avec les cotes des questions 10 et 11 (Tableau II), compte tenu de l'énorme différence de nature entre les deux échelles. Des corrélations significatives existent non seulement entre les données brutes des mesures mais aussi entre les différences individuelles provoquées par les traitements: plus l'effet de la d-amphétamine, entre autres, est élevé sur le poids des aliments, plus il l'est sur la cote de consommation alimentaire. Respectivement

TABLEAU II

CORRÉLATIONS ENTRE LES MESURES SUBJECTIVES
ET LES MESURES PHYSIQUES DE L'ALIMENTATION

A l'intérieur des traitements, les deux semaines ensemble

i) Questions isolées et mesure du poids des solides:

		r_s	r
Question 10 et mesure du poids des solides.	P	0,59	0,56
	D	0,43	0,40
	20	0,53	0,58
	40	0,48	0,48
	60	0,58	0,60
Question 11 et mesure du poids des solides.	P	0,46	0,42
	D	0,40	0,39
	20	0,46	0,46
	40	0,32 *	0,34 *
	60	0,52	0,53

ii) Questions isolées et mesure du volume des solides:

		r_s	r
Question 10 et mesure du volume des solides.	P	0,46	0,46
	D	0,32 **	0,33 **
	20	0,63	0,60
	40	0,52	0,50
	60	0,65	0,63
Question 11 et mesure du volume des solides.	P	0,36 *	0,34 *
	D	0,31 **	0,33 **
	20	0,54	0,49
	40	0,35 *	0,37
	60	0,58	0,58

Notes: * $p < 0,01$.** $p < 0,025$.toutes les autres corrélations: $p < 0,005$ ou $p < 0,0005$.

P = placebo, D = dextro-amphétamine (5 mg), 20, 40, 60 = 20, 40, 60 mg de fenfluramine.

ce sont le poids, parmi les mesures physiques, et la question 11, parmi les mesures subjectives, qui ont permis une meilleure distinction entre les doses. La concordance entre ces deux types de mesure, physique et subjective, est illustrée à la Fig. 1.

Dans une première étape, il apparaît que les sujets croient en effet avoir mangé plus quand ils ont réellement absorbé plus de nourriture. Ont-ils aussi plus d'appétit quand ils mangent plus? La réponse est fortement affirmative puisque les réponses aux questions sur l'appétit avant et durant le repas sont en corrélation significative avec le poids des ingesta et en plus forte relation encore (car les échelles sont de même nature) avec les réponses aux questions sur la consommation alimentaire.

Toutes ces mesures montrent aussi les mêmes différences significatives entre les traitements, les sujets et les menus ou les jours, c'est-à-dire des résultats très semblables dans l'expérience principale. Les mêmes conclusions doivent être tirées des résultats de l'expérience sur la combinaison marijuana-amphétamine, qui confirment ainsi chez des sujets d'un autre type, avec une substance diffé-

MESURES SUBJECTIVES VS MESURES PHYSIQUES

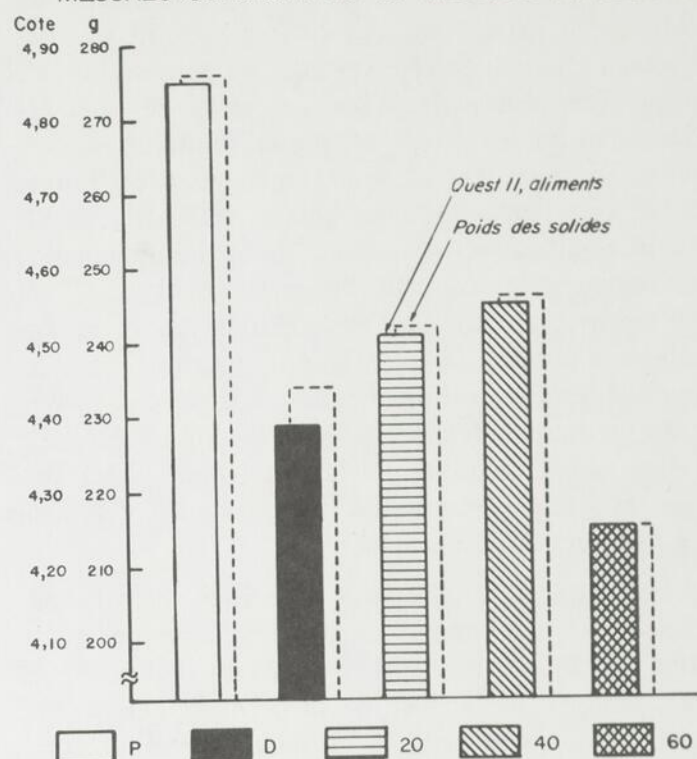


Fig. 1 — P = placebo, D = dextro-amphétamine (5 mg) 20, 40, 60 = 20, 40, 60 mg de fenfluramine.

rente et dans des circonstances différentes, la validité concurrente du questionnaire sur l'appétit.

VALIDITÉ PRÉDICTIONNELLE

En un sens limité, la reproduction des résultats d'un questionnaire constitue un élément de sa validité prédictive. Nous avons vu que l'expérience sur la combinaison marijuana-amphétamine donne les mêmes résultats, dans les différences entre les doses de d-amphétamine et dans les relations entre les mesures, que l'expérience principale. Dans ce cas, il s'agissait de sujets différents d'une expérience à l'autre. Dans l'expérience principale elle-même, les résultats de la première semaine ont valeur de prédiction pour les résultats de la deuxième: non seulement les différences entre les traitements, les sujets, les menus ou les jours sont-elles les mêmes d'une semaine à l'autre, non seulement n'y a-t-il pas d'interaction statistique entre le facteur des semaines et ces facteurs que nous venons d'énumérer, mais les questions sont en corrélation hautement significative.

Dans le cadre plus large de la méthodologie des anorexigènes, la valeur ultime du questionnaire sera démontrée lorsque ce dernier pourra « prédire » l'efficacité thérapeutique des médicaments dont il mesure les effets sur l'appétit, la satiété et la consommation alimentaire. En ce sens, nos travaux ne permettent pas d'évaluer de façon stricte la valeur prédictive du questionnaire dans l'évaluation clinique.

que des anorexigènes. Pour y arriver, il faudrait d'abord connaître mieux les relations entre les effets aigus et chroniques. De plus, on devrait mesurer l'appétit chez un grand nombre de sujets avec plusieurs substances, comparer les effets chez les volontaires sains et les malades et enfin comparer dans une même population les effets aigus sur l'appétit et les effets thérapeutiques.

Tout au plus, pouvons-nous comparer les résultats de l'expérience thérapeutique à ceux de l'expérience principale. Les trois traitements actifs sont supérieurs de façon significative au placebo dans leurs effets sur l'amaigrissement et la facilité à suivre le régime. La d-amphétamine est la meilleure, suivie de la fenfluramine dont les deux doses ne se distinguent pas de façon significative. Ces résultats obtenus avec trois prises par jour durant six semaines montrent la même gradation entre les effets des traitements que celle obtenue avec une seule prise chez des sujets sains. La similitude des résultats permet de croire qu'il s'agit là plus que d'une coïncidence.

CONCLUSION

L'expérimentateur peu habitué aux méthodes psychométriques exprime parfois une certaine méfiance envers les mesures « subjectives », même lorsque cette subjectivité n'est pas le fait de l'observateur. Pour l'évaluation d'une sensation, on est souvent porté à croire que la mesure physique est supérieure à l'emploi du questionnaire, même si la mesure « objective » porte sur la réponse au lieu de la sensation. Il est pourtant évident que celle-là n'est pas nécessairement le reflet fidèle de celle-ci. L'alimentation de l'homme peut varier de façon parfois indépendante de l'appétit: bien des facteurs, différents de cette sensation, peuvent influencer l'ingestion de nourriture — entre autres, le goût des aliments. Pour estimer l'effet des anorexigènes sur l'appétit, il faut donc en principe mesurer la sensation de préférence à la réponse, se servir d'un questionnaire valide plutôt que de peser les aliments.

Résumé

Dans cette étude, un questionnaire est élaboré pour l'évaluation de l'appétit. Au cours de trois expériences de pharmacologie humaine et clinique comportant les mesures de contrôle classiques de cette discipline, cet instrument a été étudié à l'occasion de la comparaison d'un anorexigène standard, la dextro-amphétamine, d'un placebo et d'une nouvelle drogue à plusieurs doses. Comme la validation d'un questionnaire ou d'une échelle d'appréciation symptomatique est trop souvent laissée pour contre, nous avons voulu vérifier si notre questionnaire

était valide selon les quatre critères de Cronbach: validité de contenu, de construction, de « concurrence » et de prédiction. Nous avons trouvé le questionnaire efficace et valide à ces quatre points de vue et nous le proposons comme outil de recherche pour l'évaluation d'effets primaires et secondaires des médicaments ou pour l'étude de l'évolution de toute maladie qui influence l'appétit. Une telle validation d'un questionnaire montre bien qu'on peut mesurer avec sécurité des phénomènes subjectifs.

Summary

This article describes a questionnaire designed for the evaluation of appetite. In three clinical pharmacology experiments with the classical methods of control, the questionnaire was utilised to compare a standard anorexiant, dextroamphetamine, with a placebo and three doses of a new drug. The questionnaire was found to be effective and appropriate as regards content, construct, concurrent and predictive validity. This validation, which is usually neglected, shows how one may assess subjective phenomena with security. The questionnaire on appetite is proposed as a tool for the evaluation of primary and secondary effects of drugs and for the study of the evolution of any disease which might affect appetite.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bryant, J.M.: The "Scientific Method": a common denominator for the FDA and clinical pharmacology. In *Controversies in Clinical Pharmacology and Drug Development*, R.F. Palmer, pp. 7-17. Futura Publishing Co., édit., New York, 1972.
2. Weiss, B. et Laties, V.G.: Enhancement of human performance by caffeine and amphetamines. *Pharmacol. Rev.*, 14: 1-36, 1962.
3. The Council of the British Medical Association: Report of the working party on amphetamine preparations. Reproduit dans *Brit. Med. J.*, 4: 572-573, 1968.
4. Lasagna, L. et Epstein, L.C.: The use of amphetamines in the treatment of hyperkinetic children. In *Amphetamines and related compounds*, E. Costa et S. Garattini, pp.849-864. Raven Press, New York, 1970.
5. Feinstein, A.R.: Anorexigenics. In *International encyclopedia of pharmacology and therapeutics*, Section 6, vol. 1, Clinical Pharmacology, L. Lasagna. Pergamon Press, Toronto, 1966.
6. Modell, M. et Reader, G.G.: Anorexiant. In *Drugs of Choice*, W. Modell. C.V. Mosby, édit., St-Louis, 1964.
7. Gagnon, M.-A.: Contribution à la pharmacologie humaine et clinique de la fenfluramine et à la méthodologie de l'évaluation des anorexigènes chez l'homme. Thèse de doctorat, no 1673. Université Laval, Québec, 1969.
8. Hertig, R.L. et Dillon, G.: Acute clinical assay for appetite suppression. *J. New Drugs*, 6: 232-236, 1966.
9. Gagnon, M.-A., Gauthier, R. et Tétreault, L.: Subjective versus objective measurement of appetite and feeding; evidence for central stimulation in man by fenfluramine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 15: 205-206, 1974.
10. Gagnon, M.-A., Bordeleau, J.M. et Tétreault, L.: Fenfluramine: study of its central action through its effects on sleep. *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 2: 74-82, 1969.
11. Lasagna, L.: The evaluation of analgesic compounds in patients suffering from post-operative pain. In *International encyclopedia of pharmacology and therapeutics*, section 6, volume 1, Clinical pharmacology, L. Lasagna. Pergamon Press, édit., Toronto, 1966.
12. Hollingsworth, D.R. et Amatruda, T.T.: Toxic and therapeutic effects of EMTP in obesity. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10: 540-550, 1969.
13. Cronbach, L.J.: *Essentials of psychological testing*. Harper & Brothers, New York, 1960.
14. Willoughby, D.P.: An anthropometric method for arriving at the optimal proportions of the body in the adult individual. *Res. Quart. Am. Physical Educ. Ass.*, 3: 43, 1932.
15. Winer, B.J.: *Statistical principles in experimental design*. McGraw-Hill, édit. Toronto, 1971.
16. Gagnon, M.-A. et Elie, R.: Les effets de la marijuana et de la d-amphétamine sur l'appétit, la consommation alimentaire et quelques variables cardio-respiratoires chez l'homme. *Union Méd. Canada*, 104: 914-921, 1975.
17. Modell, W.: Status and prospect of drugs for overeating. *J. Amer. Med. Ass.*, 173: 1131-1136, 1960.
18. Fineberg, S.K.: An appraisal of anorexiant in the treatment of obesity. *J. Amer. Ger. Soc.*, 20 (12): 576-579, 1972.

**DÉTERMINATION DE LA COURBE DOSE-EFFET
D'UNE NOUVELLE MOLÉCULE HYPOLIPIDÉMIANTE :
L'ACIDE TIBRIQUE (CP-18524)**

ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES ET STATISTIQUES

Pierre BIELMANN, Lawrence ANNABLE, B.Sc.Stat., Daniel BRUN, F.R.C.P.(C),
Sital MOORJANI, Ph.D., Paul-J. LUPIEN, M.D., Ph.D. et Léon TÉTREAU

INTRODUCTION

La genèse d'un médicament passe par plusieurs étapes successives et bien déterminées. L'évaluation précoce, chez l'homme, d'une nouvelle molécule passe par une première phase où sont évalués la toxicologie ainsi que le métabolisme du médicament; dans une deuxième phase sont déterminés la courbe dose-effet thérapeutique et toxique ainsi que les premiers effets cliniques comparatifs².

Dans une première étude, nous nous étions proposé d'évaluer les effets hypolipidémiant d'une nouvelle molécule, l'acide tibrique (Exirel)*, en fonction de la dose administrée chez des sujets hyperlipidémiques du type IV selon la classification de Fredrickson. À l'occasion de cette investigation, nous avons l'intention de présenter dans cet article quelques aspects d'ordre méthodologique et statistique liés à cette étude sans insister sur les résultats obtenus, ni sur l'aspect biochimique qui seront publiés prochainement¹.

La structure chimique de l'acide tibrique est présentée sur la Fig. 1. Les premières études animales ont démontré que cette molécule était comparable dans ses effets hypolipidémiant à ceux d'autres médicaments actuellement sur le marché, comme l'Atromid-S et le Choloxin. Les quelques études cliniques faites jusqu'à ce jour ont démontré que l'acide tibrique, à la dose de 500 mg, abaissait vraisemblablement les taux de triglycérides chez la majorité des patients traités pendant cinq semaines. Par contre, son effet sur le cholestérol sérique était moins prononcé.

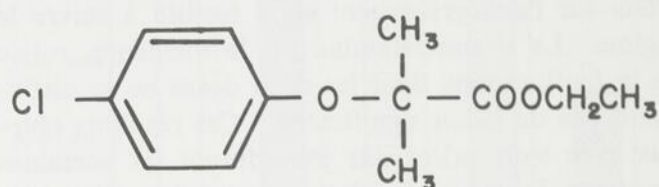
MÉTHODOLOGIE

L'un des premiers points soulevés lors de la planification de cette étude fut la nécessité de mesures

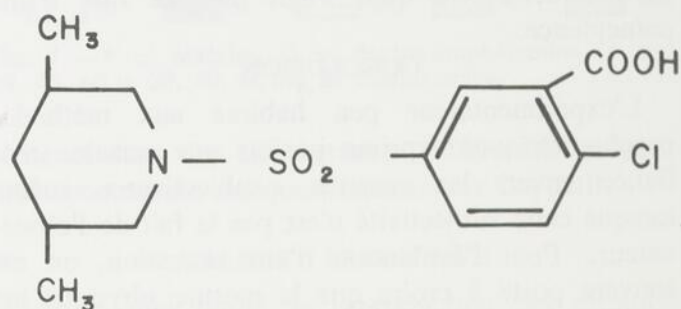
INRS-Santé, Service de recherche, Hôpital Saint-Jean-de-Dieu, Montréal.

Centre de recherche sur les maladies lipidiques, Centre hospitalier universitaire Laval, Québec.

* Fourni par la Cie Pfizer, Montréal.



clofibrate (ATROMID S)



Acide tibrique (EXIREL)

Fig. 1 — Formule chimique du clofibrate et de l'acide tibrique.

rigoureuses de contrôle, d'autant plus que cette expérience devait avoir une durée de 12 semaines par sujet et que l'effet dû au passage du temps (effet saisonnier qu'auraient pu avoir par exemple le régime ou l'exercice) devait être pris en considération. D'autre part, nous savions que nous devions nous attendre à avoir une grande variation non seulement entre les sujets, mais aussi à l'intérieur de chaque sujet et ceci pour une variable en particulier, soit les triglycérides sériques. Or, il était primordial de commencer la partie expérimentale (comparative proprement dite) avec des valeurs de base stables. Pour ce faire, une période de stabilisation à simple insu se révélait nécessaire et une analyse statistique des données recueillies durant cette période devait être faite en fonction de la recherche d'une variation dans le temps de ce paramètre dont on connaissait au départ la grande variabilité à l'intérieur même de chaque sujet. Dans notre étude, les principales mesures de contrôle appliquées furent les suivantes:

1. Une période de standardisation de 6 semaines pour chaque sujet

Cette période permit d'éliminer tout effet indésirable d'une médication hypolipémiante antérieure ainsi que l'effet possible d'un régime prescrit avant le début de l'étude, de familiariser les sujets avec le personnel de la clinique externe et avec la routine prévue pour chaque visite future, de « roder » le personnel médical de façon à uniformiser les techniques de prélèvements sanguins, de mesures de poids corporel, de prise de pression, etc.; et surtout de commencer la phase comparative avec des valeurs de base stables. (Ces données de base furent obtenues au temps 0, après deux, quatre et six semaines de la période d'uniformisation. Durant les deux dernières semaines de cette période, tous les sujets reçurent une capsule de placebo identique à la capsule de médicament actif). Le Tableau I montre l'analyse de variance de ces données obtenues durant cette phase d'uniformisation; l'analyse tient compte du fait que chaque sujet fut pris comme son propre témoin dans le temps.

TABLEAU I

ANALYSE DE VARIANCE DES VALEURS DE BASE EN TRIGLYCÉRIDES (mg/100 ml) DURANT LA PÉRIODE DE STABILISATION DE 6 SEMAINES

Sources de variation	Degrés de liberté dl	Coefficient de Fisher F	Probabilité d'erreur p
Entre sujets	49		
Intra-sujets	150		
—temps	3	0.39	N.S.
—erreur intra s	147		
Totale:	199		

2. La sélection des sujets: Les sujets du type IV hyperlipidémiques selon la classification de Fredrickson furent choisis pour cette étude. Il aurait été possible d'inclure des sujets d'autres types, par exemple du type IIa, mais ce faisant, nous introduisions un facteur de plus dans l'étude, soit le facteur « type de pathologie », facteur qui ne nous intéressait pas dans cette première étape de notre investigation (mais que nous aurions pu prendre alors en considération dans le plan expérimental et introduire lors des analyses statistiques, dans un plan factoriel par exemple). Les critères utilisés pour l'inclusion de chaque sujet dans cette étude furent déterminés par électrophorèse démontrant:

- une augmentation des VLDL (pre- β)
- des LDL (β -lipoprotéines) normales
- une absence de chylomicrons.

L'évaluation du profil lipidique de chaque sujet incluait de plus les concentrations sériques en trigly-

cérides, en cholestérol total et estérifié, en phospholipides et en acides gras libres.

D'autre part, les critères d'exclusion suivants ont été appliqués afin d'éviter une possibilité d'interférence avec les résultats obtenus; par exemple, une hyperlipidémie qui aurait été la conséquence d'une néphrose, d'une hypothyroïdie, d'une maladie hépatique ou d'un diabète insulino-dépendant. En outre, afin d'éviter une trop grande variation dans les habitudes alimentaires des sujets — variation que nous n'aurions pu contrôler et qui aurait de ce fait augmenté l'erreur expérimentale — ceux-ci furent choisis parmi ceux qui ne suivaient pas ou que très peu leur diète. Cependant nous leur avons demandé de garder leur poids corporel dans les limites de ± 5 livres durant les 12 semaines de l'étude.

Cinquante-six sujets furent donc retenus et répartis au hasard, à la fin de la période d'uniformisation, dans cinq groupes expérimentaux correspondant aux cinq doses d'acide tibrique que nous nous proposons d'étudier: 500 mg, 750 mg, 1,000 mg, 1,250 mg et le placebo. Le choix des quatre doses actives du traitement reposa sur les résultats obtenus lors des premières études cliniques de la phase I. Des capsules placebos identiques complétaient le régime thérapeutique, de telle façon que chaque sujet prenait un nombre identique de capsules sans pouvoir connaître son dosage.

3. Randomisation des traitements et de l'ordre d'entrée des sujets dans l'étude

La première randomisation, celle des traitements appliqués aux sujets, est classique et ne requiert pas d'autres commentaires. La distribution au hasard des sujets quant à leur ordre d'entrée dans l'étude est moins courante, certes, mais n'est pas à négliger pour autant. La possibilité toujours présente d'une erreur systématique (biais) reliée au jour fixé pour un patient à chacune de ses visites successives se trouve ainsi minimisée. D'autre part, nous avons éliminé la visite du lundi, afin de prévenir les abus alimentaires éventuels des fins de semaine. Tous les sujets commencèrent l'étude dans l'intervalle de deux semaines; chacune des deux semaines comprenait un nombre égal de sujets sous chaque traitement de manière à répartir également l'effet qui serait dû, éventuellement, au temps écoulé entre l'entrée du premier et du dernier sujet dans l'étude.

4. Analyse statistique conforme au plan expérimental choisi

Notre plan expérimental prévoyait cinq groupes expérimentaux de 10 à 11 sujets chacun, chaque

groupe représentant un traitement. L'analyse statistique conforme à ce plan était donc une analyse de variance à une dimension; cependant, sachant au départ qu'une grande variation pouvait exister entre les sujets — surtout quant à leur concentration en triglycérides — nous avons prévu de soumettre en plus les données expérimentales à une analyse de covariance. Il peut être utile en effet de penser à intégrer une analyse de covariance à notre plan expérimental, lorsque nous avons de bonnes raisons de croire que les données finales puissent être influencées par les grandes variations observées au départ entre les valeurs initiales, tel que ce fut le cas par exemple dans cette étude en ce qui concerne les triglycérides; d'où la nécessité de déterminer, au début de la période expérimentale (comparative), les concentrations initiales de chaque variable à l'étude — appelées alors « co-variates » — soit dans notre cas les concentrations sériques en triglycérides, en cholestérol total et estérifié, en phospholipides et en acides gras libres. Afin d'établir la relation existant entre chaque dose active du médicament et la concentration sérique des paramètres étudiés, nous avons prévu l'usage des coefficients polynomiaux⁴. L'intervalle constant (250 mg) entre chaque dose active du traitement facilita l'analyse statistique.

5. *Technique à double insu durant la période comparative. Technique à simple insu durant la période d'uniformisation.*

RÉSULTATS

Effets sur les triglycérides

Sur le Tableau II, sont résumés les résultats obtenus après deux, quatre et six semaines de traite-

ment. Comparée au placebo*, chaque dose diminua significativement les concentrations en triglycérides après deux semaines de traitement; cette même tendance s'observa après quatre semaines, bien qu'aucune différence significative ne put être mise en évidence. À la fin de la sixième semaine, seules les doses de 1000 mg et 1250 mg avaient baissé de façon significative les triglycérides sériques.

Effets sur le cholestérol total

Le Tableau III montre que les sujets répondirent de façon moins marquée en ce qui concerne leur cholestérol total. Une diminution significative de cette variable ne fut présente à la fin de l'étude qu'à 1250 mg par jour. Il est à noter cependant que les types IV présentent en général des concentrations normales de cholestérol et que les valeurs obtenues chez nos sujets peuvent être considérées comme étant à la limite supérieure de la normale (236 mg/100 ml à 258 mg/100 ml).

La Fig. 2 montre la courbe de régression et l'équation définissant les quatre points représentant les valeurs moyennes obtenues après un traitement global de six semaines avec les quatre doses actives de médicament. C'est une équation du 1^{er} degré et par conséquent, dans les limites du dosage administré, la diminution des triglycérides et du cholestérol est d'autant plus grande que le dosage augmente.

Effets sur les autres variables étudiées

Aucun effet n'a pu être décelé dans les taux de cholestérol estérifié, de phospholipides et d'acides gras libres.

* Par application du test de Dunnett.

TABLEAU II
CONCENTRATIONS EN TRIGLYCÉRIDES (mg/100 ml) APRÈS 2, 4 ET 6 SEMAINES
DE TRAITEMENT À L'ACIDE TIBRIQUE
(N = 10 DANS CHAQUE GROUPE)

Semaines de traitement		Traitements				
		Placebo vs	Tibrique 500	Tibrique 750	Tibrique 1000	Tibrique 1250
2	$\bar{X} =$	276	299	304	332	309
	$\bar{Y}' =$	296	247	230	231	205
	p =	—	<0.10	<0.05	<0.05	<0.01
4	$\bar{Y}' =$	297	284	267	242	246
	p =	—	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	$\bar{Y}' =$	276	270	256	209	207
6	p =	—	N.S.	N.S.	<0.10	<0.10

\bar{X} = Valeurs moyennes prises à la fin de la période de stabilisation.

\bar{Y}' = Valeurs moyennes ajustées respectivement après 2, 4 et 6 semaines de traitement.

p = Probabilité d'erreur acceptée dans les comparaisons entre la dose active du médicament et son placebo.

TABLEAU III

CONCENTRATIONS EN CHOLESTÉROL TOTAL (mg/100 ml) APRÈS 2, 4 ET 6 SEMAINES DE TRAITEMENT À L'ACIDE TIBRIQUE (N = 10 DANS CHAQUE GROUPE)

Semaines de traitement		Placebo	Traitements			
			Tibrique 500	Tibrique 750	Tibrique 1000	Tibrique 1250
2	$\bar{X} =$	236	237	258	245	241
	$\bar{Y}' =$	269	254	251	239	237
	p =	—	N.S.	N.S.	<0.01	<0.05
4	$\bar{Y}' =$	269	250	259	238	239
	p =	—	<0.05	N.S.	<0.01	<0.01
	$\bar{Y}' =$	250	246	249	241	230
6	p =	—	N.S.	N.S.	N.S.	<0.10

\bar{X} = Valeurs moyennes prises à la fin de la période de stabilisation.

\bar{Y}' = Valeurs moyennes ajustées respectivement après 2, 4 et 6 semaines de traitement.

p = Probabilité d'erreur acceptée dans les comparaisons entre la dose active du médicament et son placebo.

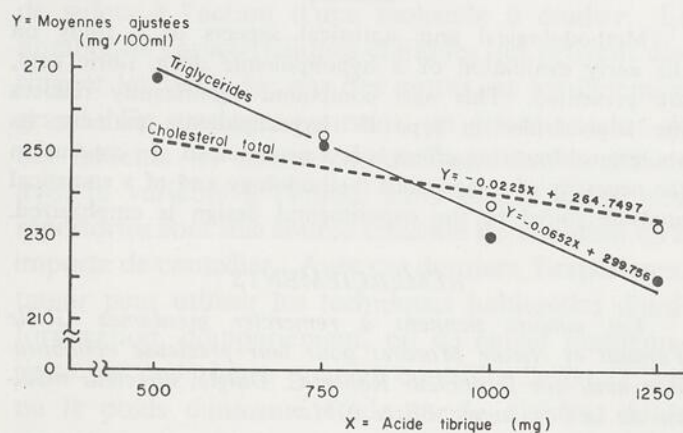


Fig. 2 — Acide tibrique: courbe dose-effet. Les 4 points représentent les 4 moyennes ajustées de triglycérides/cholestérol, moyennes correspondant aux 4 dosages administrés.

Le nombre d'effets secondaires rapporté spontanément par les sujets fut minime et non relié à la dose administrée.

DISCUSSION

Indépendamment des effets observés après traitement à l'acide tibrique, cette étude présente plusieurs points intéressants.

Sur les Tableaux II et III, nous pouvons constater que soit les triglycérides, soit le cholestérol total des sujets placés sous placebo augmentent après deux et quatre semaines de traitement pour redescendre à la fin de la sixième semaine. D'autre part, après avoir analysé la variation des poids dans chaque groupe expérimental et à chaque visite (au début de la période expérimentale, après deux, quatre et six semaines de traitement), nous avons observé dans chacun des groupes que les sujets avaient tendance

à prendre du poids après quatre semaines de traitement, alors qu'à la sixième cette tendance disparaissait. (Une augmentation statistiquement significative du poids corporel ne fut d'ailleurs observée qu'à la quatrième semaine et uniquement dans le groupe de 1000 mg. Sur les cinquante sujets dont les données furent analysées, six présentèrent une variation de cinq livres durant l'expérience). Ces deux faits, augmentation des valeurs placebo et prise de poids essentiellement à la quatrième semaine de traitement, nous amène à penser que le régime alimentaire a dû jouer un rôle au cours de l'expérience. Cette variation de régime revient en fait à une variation liée au passage du temps. Or le fait de comparer, au même moment, un groupe sous traitement actif à un groupe placebo plutôt que d'établir chez un même sujet une comparaison entre, avant et après traitement, minimise cette source de variation non contrôlée, inhérente aux sujets. En comparant chaque dosage actif au placebo à un même stade de l'expérience, nous éliminons ainsi un biais possible qui aurait été la conséquence de changements non contrôlés dans le temps (et tout ce que cela implique, pour le régime par exemple) qui s'est écoulé entre le début et la fin de l'étude.

Ces changements dans la routine alimentaire des sujets sont en partie le reflet, pensons-nous, des variations de motivation que démontre le sujet en expérience. Nous l'avons constaté en recherche clinique à maintes reprises: au cours d'une expérience clinique, son début et sa fin ont souvent coïncidé avec une motivation élevée, alors que vers son milieu, cette motivation moyenne s'abaisse en général.

Pour diminuer « l'amplitude » de cette fluctuation dans la motivation des sujets, nous avons la possibilité d'additionner les données des deux, quatre et six semaines ensemble (ou d'en faire la moyenne) et de soumettre ces données groupées à l'analyse statistique. Mais ce faisant, nous devons être conscients que nous introduisons un nouveau facteur, soit un facteur temps dont nous devons tenir compte dans l'analyse statistique qui devient alors, dans notre cas, une analyse de variance factorielle avec mesures répétées sur un facteur (le sujet devient pris comme son propre témoin dans le temps, mais reste sous un même traitement) ⁵. Si l'interaction entre le temps et le traitement s'avère non significative (ce fut le cas dans notre étude), il est correct de grouper les données des six semaines. Par contre, si cette interaction existe — c'eût été le cas par exemple si l'acide tibrique s'était comporté de façon différente dans ses effets selon le temps de traitement administré — un groupement global des données n'est plus faisable.

Une dernière remarque concerne le choix des tests statistiques utilisés dans cette étude. Comme nous l'avons dit auparavant, les données expérimentales furent soumises à l'analyse de variance et de covariance, cette dernière ayant pour but principal de contrôler la différence existant au départ entre les sujets. Lors de l'analyse des données, nous avons en effet remarqué que l'erreur expérimentale — c'est-à-dire la somme de toutes les variations non contrôlées — était réduite de moitié après avoir ajusté les moyennes expérimentales aux données initiales. Ce qui revient à dire en fait que l'efficacité de l'expérience fut doublée.

En conclusion, le plan expérimental choisi nous donna les moyens de répondre dans une seule expérience aux questions que nous nous étions posées à propos de cette nouvelle molécule. Nous pensons qu'il peut être avantageux de prévoir un plan expérimental adapté aux buts proposés, dans lequel les

analyses statistiques sont décidées à l'avance et conçues comme faisant partie intégrante de ce plan expérimental et non comme une formule mathématique qu'on applique machinalement et sans discernement à la fin de toute étude.

Résumé

Dans cet article, nous avons présenté certains aspects méthodologiques et statistiques d'une étude ayant trait à l'évaluation précoce d'une molécule hypolipémiante, l'acide tibrique. Ce nouveau composé abaisse significativement les concentrations en triglycérides sériques des sujets hyperlipidémiques type IV ; son effet sur le cholestérol est moins marqué. En conclusion, nous insistons sur la nécessité d'une méthodologie rigoureuse couplée à une analyse statistique conforme au plan expérimental choisi en fonction des buts recherchés.

Summary

Methodological and statistical aspects of a study on the early evaluation of a hypolipidemic drug, tibric acid, are presented. This new compound significantly reduces the triglycerides in type IV hyperlipidemic patients; its cholesterol lowering effect is less pronounced. In conclusion the necessity of a rigorous methodology and of a statistical analysis suited to the experimental design is emphasized.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier mesdames Gisèle Farahat et Nicole Mordret pour leur précieuse collaboration ainsi que le docteur Robert-C. Daigle, directeur médical de la Compagnie Pfizer à Montréal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Biemann, P., Brun, D., Moorjani, S., Gagné, C., Lupien, P.J. et Tétreault, Léon: Tibric Acid (CP-18524): Dose-response to tibric acid: A new hypolipidemic drug in type IV hyperlipoproteinemia. *Clin. Pharmacol. Ther.*: accepté pour publication.
2. Murphy, C.W.: Symposium on Problems in Clinical Pharmacology. *Can. Med. Ass. J.*, **97**: 99-100, 1967.
3. Tétreault, Léon: La pharmacologie clinique. *Thérapie*, **XXIII**: 759-766, 1968.
4. Winer, B.J.: *Statistical Principles in Experimental Design*. McGraw-Hill, Series in Psychology, p. 70, 1962.
5. Winer, B.J.: *Statistical Principles in Experimental Design*. McGraw-Hill, Series in Psychology, p. 302, 1962.

ÉVALUATION PAR RÉGRESSION MULTIPLE DES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES D'UN ÉCHANTILLON DE DIABÉTIQUES DE L'ÂGE ADULTE

Jean-Claude JÉQUIER ¹, Marc-André GAGNON ² et Lawrence ANNABLE ³

INTRODUCTION

Il est parfois nécessaire d'admettre que les conclusions d'une étude de pharmacologie clinique n'ont finalement qu'une portée limitée, parce que l'expérimentateur n'a pas été en mesure d'estimer suffisamment l'impact des facteurs cliniques de son échantillon de sujets. En principe, une étude n'est entreprise qu'après une revue exhaustive des facteurs susceptibles de modifier la réponse d'un groupe de sujets à l'action d'une molécule à étudier. Le nombre de caractéristiques cliniques qui peuvent distinguer les sujets les uns des autres est extrêmement grand. En pratique, pourtant, un grand nombre de ces facteurs ne présentent aucune relation directe avec la variable à l'étude, alors que d'autres bien répertoriés sont une source évidente de variation qu'il importe de contrôler. Avec ces derniers, l'expérimentateur peut utiliser les techniques habituelles d'uniformisation, d'appariement, ou de calcul mathématique par covariance pour en contrôler l'effet. L'âge ou le poids dans une étude sur le diabète, ou le sexe dans une étude sur les anovulants, sont clairement des variables dont il faut tenir compte.

Il est par contre d'autres facteurs moins évidents qui pourraient influencer les résultats d'une expérience. Afin de les détecter, on peut rechercher, dans un premier temps, la corrélation simple qui les

lie plus étroitement à la variable à l'étude. Pourtant, il ne faut pas perdre de vue qu'il peut exister, en plus, des interrelations complexes entre toutes ces variables dont l'effet combiné peut être difficile à prévoir. Il devient dès lors justifié de rechercher une approche analytique plus élaborée que la corrélation simple pour étudier de quelle manière et jusqu'à quel point un groupe de facteurs, *pris ensemble*, peut interférer avec la variable à l'étude.

L'analyse par *régression multiple* est largement utilisée en sociologie, en économie et en psychologie. Son principe est basé sur la mesure de la corrélation qui existe entre une variable-cible, d'une part, et d'autre part, non pas une, mais plusieurs autres variables qui pourraient avoir une valeur de prédiction. Le but final vise à trouver l'équation qui exprime le mieux la relation qui existe entre la variable-cible et l'ensemble des variables prédictives, ces dernières pouvant être intercorrelées elles-mêmes. L'équation de régression trouvée sert alors, avec toutes les précautions d'interprétation nécessaires, de prédicteur pour estimer la variable-cible lorsque les valeurs des variables prédictives sont connues, ayant tenu compte de toutes leurs intercorrélations.

Cette approche a été utilisée par Welborn ¹⁵ par exemple, dans une étude épidémiologique pour décrire les facteurs déterminant la réponse insulinaire (exprimée en logarithme de base 10 des concentrations plasmatiques d'insuline), 60 minutes après une surcharge orale de 50 g de glucose, dans un échantillon de population de 1,770 sujets adultes. Dix-huit variables ont été mesurées (en plus de l'insuline), se rapportant à des caractéristiques anthropométriques (sexe, taille, poids, épaisseur des plis cutanés), biochimiques (glycémie, urée, acide urique, cholestérol, Na, K, Cl, bicarbonate, calcium total), physiques (âge, tension artérielle systolique et diastolique) et alimentaires (intervalle depuis le dernier repas et depuis la dernière boisson). Parmi celles-ci, 11 ont un coefficient de corrélation simple significatif avec l'insuline; la valeur la plus haute obtenue, celle de la glycémie, n'atteint que 0.321. Lorsque ces mêmes variables sont testées en corré-

¹ M.D., M.Sc., professeur. INRS-Santé, Université du Québec, Hôpital St-Jean-de-Dieu, Montréal.

² M.D., D.Sc., professeur. INRS-Santé, Université du Québec, membre du département de recherche, Hôpital St-Jean-de-Dieu, Montréal.

³ B.Sc., Dip. Stat., Biostatisticien, INRS-Santé, Université du Québec, Hôpital St-Jean-de-Dieu, Montréal.

Clé des abréviations

r	Coefficient de corrélation simple
R	Coefficient de corrélation multiple
R ²	Carré du coefficient de corrélation multiple
DL	Degré de liberté
CM	Carré moyen
B	Coefficient de régression
F	F de Fisher
n.s.	Non significatif
*	p < 0.05
**	p < 0.01
***	p < 0.001

lation multiple, dix variables ont encore une corrélation significative dans l'ordre décroissant suivant: glycémie, poids corporel, intervalle depuis le dernier repas, taille, acide urique, sexe, urée, potassium, tension artérielle diastolique et calcium total. Le coefficient de corrélation multiple de ces variables avec le logarithme de l'insuline est 0.589, ce qui représente 34.7% ($0.589^2 \times 100$) de la variation de l'insuline, ou, en d'autres mots, permet de prédire 34.7% de la variation de l'insuline.

Grâce à cette approche, il est possible d'obtenir une compréhension des mécanismes biologiques plus détaillée et plus intégrée, qui peut être parfois considérablement différente de celle obtenue par une succession de corrélations simples.

L'analyse présentée ici a été entreprise pour les mêmes raisons dans le but de décrire les caractéristiques cliniques et leurs interrelations, dans un échantillon de sujets diabétiques de l'âge adulte, sélectionnés dans un milieu psychiatrique fermé, en vue d'une étude de pharmacologie clinique. La représentativité d'un tel échantillon de sujets pour conclure à une population plus générale est vraisemblablement assez limitée. Nous avons donc tenté de débrouiller l'arrière-plan clinique de cette catégorie de sujets. En plus, l'effet diabétogène potentiel des neuroleptiques a été rapporté⁷, mais son importance relative, par rapport à d'autres facteurs, est encore inconnue. Enfin, nous avons voulu évaluer, dans nos circonstances, l'utilité pratique de la régression multiple comme instrument analytique.

MÉTHODE

Sujets et facteurs à l'étude

Un groupe de 56 sujets (28 hommes, 28 femmes) diabétiques de l'âge adulte, ont été sélectionnés parmi 135 sujets diabétiques hospitalisés en milieu psychiatrique fermé pour une étude sur certains sulfamidés hypoglycémiant⁵. Les critères d'inclusion étaient les suivants: diabète de l'âge adulte diagnostiqué depuis un an au moins, traité avec ou sans régime et sulfamidés hypoglycémiant. Les critères d'exclusion étaient les suivants: une affection organique évolutive, une infection cutanée ou urinaire, un épisode antérieur d'acidose métabolique ayant nécessité de l'insuline pendant plus d'une semaine, et des valeurs anormales à une analyse de sang pratiquée sur un SMA₁₂ comprenant, à part la créatinine sérique, le dosage des substances suivantes: calcium, phosphore inorganique, glucose, urée, acide urique, cholestérol, protéines totales, albumine, bilirubine totale, phosphatases alcalines, transaminase GO et déshydrogénase lactique.

Les sujets ont subi un examen physique complet, comprenant la mesure de leur poids, de leur taille, de leur tension artérielle systolique et diastolique. Leur degré d'obésité, en pourcent de leur poids idéal, a été calculé en utilisant la technique de Willoughby¹⁷. Tous ces sujets ont été mis à un régime uniforme de 1540 calories par jour (47% de glucides, 33% de lipides et 20% de protides); la quantité de calories effectivement ingérée a été également mesurée. Ils ont reçu pendant 3 semaines un placebo uniforme de sulfamidé hypoglycémiant. Les traitements individuels antérieurs aux neuroleptiques ont été maintenus constants pour chaque sujet. Ni l'âge, ni le poids, ni le diagnostic psychiatrique ne sont intervenus dans la sélection des sujets.

À la fin de cette période de trois semaines, la glycémie a été mesurée, après prélèvement aux capillaires du bout des doigts, pendant 4 jours consécutifs, à 8:00 du matin, alors que le sujet était à jeun. L'insulinémie de base a été prélevée à la même heure au cinquième jour à l'occasion d'un test de surcharge orale au glucose.

La glycémie a été dosée par la microméthode de Kadish, Litle et Sternberg sur un Beckman Glucose Analyser⁶ et l'insuline par technique radio-immunologique utilisant la méthode à double anticorps¹³.

Analyse statistique

Pour l'analyse de régression multiple les 16 facteurs suivants ont été retenus: âge (en années), poids (en kilogrammes), poids (en pourcent du poids idéal), calories quotidiennes effectivement ingérées, taille (en centimètres), tension artérielle systolique et diastolique (mm/Hg), logarithme de base 10 de l'insuline basale (en ng/ml), urée (mg/100ml), cholestérol (mg/100ml), acide urique (mg/100ml), calcium total (mg/100ml), phosphore inorganique (mg/100ml), phosphatases alcalines (unité K.A.), chlorpromazine (mg/jour), neuroleptiques totaux, y compris la chlorpromazine, en unités de chlorpromazine (mg/jour).

Une analyse de régression multiple, pour chaque sexe séparément, a été exécutée utilisant le programme de « Stepwise-up Regression », du Statistical Package for the Social Sciences⁸, sur un ordinateur CDC6400, de l'Université du Québec. Les options choisies comportaient une adjonction successive des variables, sans limite préliminaire de signification, un calcul complet à chaque étape et un tableau récapitulatif à la fin de l'analyse. La variable-cible choisie a été la moyenne des glycémies à jeun à 8 h. du matin, pendant 4 jours, et les 16 autres facteurs représentent les variables prédictives.

RÉSULTATS

La partie préliminaire du programme donne le Tableau I qui représente la moyenne et l'écart-type de toutes les variables. La glycémie moyenne des hommes est de 120.0 ± 20.8 mg/100ml, et celle des femmes de 120.5 ± 23.1 mg/100ml. Bien que ces valeurs soient quasi identiques dans les deux sexes, les moyennes de plusieurs autres variables (âge, poids, poids en pourcent du poids idéal, taille, acide urique, neuroleptiques totaux) diffèrent de façon non négligeable d'un sexe à l'autre. Les résultats sont analysés séparément pour chaque sexe afin de rechercher la possibilité de relations différentes chez les femmes et chez les hommes.

Le programme calcule ensuite les coefficients de corrélations *simples* de chacune des variables avec chaque autre. Il y a ainsi, pour chaque sexe, 136 corrélations simples possibles ($17 \times 16/2$). Dans ce réseau de corrélations simples, se trouvent 16 corrélations simples entre la variable-cible et chacune des variables prédictives. Il reste 120 corrélations simples entre les variables prédictives dont il faudra tenir compte.

Le programme aborde alors le calcul de régression multiple proprement dit. Ce calcul s'effectue par

étapes ajoutant successivement les variables prédictives, une à une, dans l'équation de régression multiple. À chaque étape, cette équation représente le meilleur estimé de la relation entre la variable-cible et les variables prédictives déjà choisies.

La première étape consiste à choisir, parmi les 16 variables prédictives, celle qui a, en valeur absolue, le plus haut coefficient de corrélation avec la variable-cible. Dans ce cas, il s'agit de la taille pour les hommes ($r = - .321$), et de l'âge pour les femmes ($r = .566$). À cette étape l'équation de régression est encore simple, c'est-à-dire celle d'une droite, puisqu'elle n'inclut qu'une seule variable prédictive.

L'étape suivante, qui va introduire la deuxième variable, calcule d'abord les 15 coefficients de corrélation *partielle* entre la variable-cible et chacune des 15 variables prédictives restantes. Ces coefficients représentent la corrélation qui existe entre la variable-cible et les 15 variables prédictives restantes, lorsque l'on tient compte de la corrélation simple introduite à la première étape. Ce faisant, on a aussi tenu compte des interrelations entre la première variable prédictive et les 15 autres.

Un exemple théorique peut illustrer ce mécanisme. La glycémie moyenne augmente avec l'âge dans une

TABLEAU I

Variable	Nombre de sujets: 28 hommes 28 femmes			
	HOMMES		FEMMES	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
Age en années	54.1	11.38	63.0	10.17
Poids en kilogrammes	70.4	10.71	66.0	8.81
Poids en pourcent du poids idéal	8.2	11.34	17.6	13.15
Calories quotidiennes	1547.8	246.00	1479.6	100.40
Taille en centimètres	165.6	7.53	151.2	6.02
Tension artérielle systolique	119.6	17.58	123.0	15.77
Tension artérielle diastolique	70.5	11.33	70.0	11.62
Log de insuline basale (ng/ml)	1.482	.3023	1.494	.4108
Urée (mg/100ml)	15.1	3.78	17.6	5.94
Cholestérol (mg/100ml)	219.5	35.02	242.3	44.72
Acide urique (mg/100ml)	5.4	1.37	4.7	1.16
Calcium total (mg/100ml)	9.4	.36	9.2	.33
Phosphore inorganique (mg/100ml)	3.0	.44	3.2	.40
Phosphatases alcalines unités K.A.	8.1	3.79	8.3	2.74
Neuroleptiques totaux en mg de chlorpromazine	271.0	394.15	575.3	899.34
Chlorpromazine en mg par jour	50.0	93.78	77.6	115.13
Glycémie moyenne à jeun de 4 jours	120.0	20.79	120.5	23.13

population normale. Si la première étape d'un calcul de régression multiple inclut ces deux variables et si l'on considère la tension artérielle à la deuxième étape, il faut tenir compte du fait que la tension artérielle est aussi reliée à l'âge. Ainsi, si l'on veut évaluer l'influence de la tension artérielle sur la glycémie, il faut prendre en considération la relation complexe entre ces trois variables. Le coefficient de corrélation partiel entre la tension artérielle et la glycémie, à la différence du coefficient de corrélation simple, représente l'influence de la tension artérielle sur la glycémie, après avoir éliminé l'influence de l'âge.

Le programme introduit alors dans l'équation la variable prédictive qui a la corrélation partielle la plus élevée. Dans notre cas, il s'agit du logarithme de l'insuline pour les hommes (r partiel = $-.295$) et de l'acide urique (r partiel = $.429$) pour les femmes. À la fin de la deuxième étape nous avons donc deux variables prédictives dans l'équation, et le programme prépare la troisième étape en calculant les coefficients de corrélation partielle des 14 variables prédictives restantes, tenant compte des deux variables introduites. Le calcul se répète de la même manière, variable par variable, successivement jusqu'à la dernière.

Le Tableau II illustre les résultats obtenus après la troisième étape. Au Tableau II A, chez les hommes, à ce stade, les trois variables suivantes ont été introduites dans l'ordre: taille, logarithme de l'insuline basale et poids en kilos. Chez les femmes, il s'agit de l'âge, de l'acide urique et de la tension artérielle. Pour chacune de ces variables introduites, un test de signification est pratiqué sur les coefficients de corrélation partielle. Il est à remarquer que, chez les femmes, après avoir introduit les 2 premières variables (l'âge et l'acide urique), la corrélation partielle de la troisième variable (la tension artérielle) n'est pas significative, parce que la tension artérielle n'apporte pas d'information indépendante supplémentaire.

Le coefficient de corrélation multiple (Tableau II B), par analogie avec le coefficient de corrélation simple, exprime en une seule valeur le degré de corrélation obtenu avec les 3 variables déjà introduites dans l'équation. Ce coefficient est de 0.653 pour les hommes, et de 0.708 pour les femmes. Le carré de ces coefficients, multiplié par 100, exprime le pourcentage de la variation de la glycémie prédit par ces 3 variables: 42.6% et 50.2% respectivement pour les hommes et les femmes. Ce coefficient résume l'importance de la liaison entre la glycémie et ces 3 variables, tenant compte de leurs interrelations.

L'analyse de variance qui suit (Tableau II C) teste la signification de ce coefficient de corrélation multiple, ce qui se fait en testant la variation attribuée à la « régression multiple ». Il est hautement significatif dans chaque sexe.

La dernière partie du Tableau (Tableau II D) montre les corrélations partielles des facteurs restants. Il s'agit du début de la quatrième étape permettant de constater que chez les hommes, le phosphore inorganique et, chez les femmes, le calcium total, sont les variables qui ont le coefficient de corrélation partielle les plus élevés. Ils seront inclus dans l'équation comme quatrième variable. Il est aussi à noter qu'en testant la signification des coefficients des variables non incluses, on s'aperçoit qu'il n'y a pas d'intérêt à introduire de nouvelles variables dans l'équation des femmes (aucun de ces coefficients de corrélation partielle n'est significatif) et qu'une seule variable (phosphore inorganique) mérite d'être ajoutée à celles des hommes.

Puisque aucun seuil de signification n'avait été posé pour exclure a priori une variable de l'équation, l'analyse se poursuit jusqu'à la dernière variable. Ainsi, nous obtenons un tableau récapitulatif (Tableau III) incluant l'ensemble des variables. Le coefficient de corrélation multiple ainsi que son carré sont repris des étapes précédentes (colonnes 1 et 2). Le changement de carré du coefficient d'une étape à l'autre (colonne 3) indique le gain de pourcentage de prédiction apporté par l'introduction de chaque variable. Il est clair que le gain, obtenu après l'addition de 5 variables chez les hommes et de 2 variables chez les femmes, chute considérablement. À ces deux points de coupure, le pourcentage de la variation de glycémie prédit ($R^2 \times 100$) est de 59.3% chez les hommes, et 44.5% chez les femmes. Les équations de régression obtenues à ces étapes, sur notre échantillon de sujets, sont les suivantes:

Pour les hommes

$$Y \text{ (glycémie mg/100ml)} = 582.98 - 2.75 \text{ (taille en cm)} - 53.74 \text{ (logarithme de l'insuline en ng/ml)} + 2.01 \text{ (poids en kg)} + 24.60 \text{ (phosphore en mg/100ml)} - 15.21 \text{ (calcium mg/100ml)}.$$

Pour les femmes

$$Y \text{ (glycémie mg/100ml)} = 16.96 + 1.09 \text{ (âge en années)} + 7.25 \text{ (acide urique en mg/100ml)}.$$

En dernier lieu, en comparant le gain (colonne 3) et le carré du coefficient de corrélation simple (colonne 5), on observe à quel point l'apport d'une variable dans la corrélation multiple diffère des corrélations simples, qui, elles, ne tiennent pas compte des interrelations.

TABLEAU II

ÉTAPE No 3

VARIABLE-CIBLE: GLYCÉMIE MOYENNE À JEUN DE 4 JOURS

A) Variables incluses dans l'équation				
HOMMES				
Variable	B	Erreur-type	F	Signification
1. Taille (en cm)	- 1.936	.528	13.43	***
2. Log de l'insuline basale (ng/ml)	- 40.499	12.562	10.39	***
3. Poids en kg	1.304	.407	10.24	***
Constante	408.984			
FEMMES				
1. Age en années	.975	.345	8.01	***
2. Acide urique (mg/100ml)	6.884	2.962	5.40	**
3. Tension artérielle systolique	.357	.217	2.70	n.s.
Constante	- 17.911			
B) Coefficient de corrélation multiple				
HOMMES				
Coefficient de corrélation multiple (R)			.653	
Carré du coefficient de corrélation multiple, multiplié par cent (R ² × 100)			42.6	
FEMMES				
Coefficient de corrélation multiple (R)			.708	
Carré du coefficient de corrélation multiple, multiplié par cent (R ² × 100)			50.2	
C) Analyse de variance				
HOMMES				
Source de variation	DL	CM	F	Signification
Régression multiple	3	1659.551	5.94	**
Erreur	24	279.179		
FEMMES				
Régression multiple	3	2417.165	8.06	***
Erreur	24	299.896		
D) Variables non-incluses dans l'équation				
HOMMES				
Variable	Coefficient de corrélation partielle *	F	Signification	
Age	.017	.01	n.s.	
Poids en pourcent du poids idéal	.067	.10	n.s.	
Calories quotidiennes	-.005	.00	n.s.	
Tension artérielle systolique	.037	.03	n.s.	
Tension artérielle diastolique	-.188	.84	n.s.	
Urée	.010	.00	n.s.	
Cholestérol	-.071	.12	n.s.	
Acide urique	.041	.04	n.s.	
Calcium total	-.153	.55	n.s.	
Phosphore inorganique	.431	5.24	*	
Phosphatases alcalines	.017	.01	n.s.	
Neuroleptiques totaux en mg de chlorpromazine	.136	.43	n.s.	
Chlorpromazine quotidienne	-.005	.00	n.s.	

* Tenant compte des 3 variables introduites dans l'équation.

TABLEAU II (suite)

FEMMES			
Poids en kilogrammes	.125	.36	n.s.
Poids en pourcent du poids idéal	.176	.73	n.s.
Calories quotidiennes	— .260	1.67	n.s.
Taille	— .177	.75	n.s.
Tension artérielle diastolique	— .120	.34	n.s.
Log de l'insuline basale	— .151	.54	n.s.
Urée	— .205	1.01	n.s.
Cholestérol	— .292	2.15	n.s.
Calcium total	— .314	2.52	n.s.
Phosphore inorganique	— .280	1.96	n.s.
Phosphatases alcalines	.210	1.06	n.s.
Neuroleptiques totaux en mg de chlorpromazine	— .078	.14	n.s.
Chlorpromazine quotidienne	— .127	.38	n.s.

* Tenant compte des 3 variables introduites dans l'équation.

DISCUSSION

Avec l'apport des programmes tout prêts et de l'ordinateur, la régression multiple est, en pratique, très simple à exécuter et bon marché. Le programme présent permet d'analyser jusqu'à 200 variables, et de multiples options donnent la possibilité de rajouter des tableaux, de choisir des limites de signification pour inclure ou exclure une variable, d'inclure des transformations de tout ordre sur les données selon les besoins de l'utilisateur.

Parmi les transformations possibles, on aurait pu choisir de mettre au carré ou au cube les données de certaines variables. Welborn¹⁵ décrit une relation entre le logarithme de base 10 de l'insuline, et le cube de la glycémie. Il observe un maximum de l'insulinémie à 180mg de glucose, au-dessus duquel l'insulinémie n'augmente plus proportionnellement à la glycémie, mais diminue. Ce maximum correspond bien, physiologiquement, au seuil rénal de la glycosurie. Si, biologiquement, les variables ne sont pas en relation simple, purement arithmétique, l'équation de régression obtenue avec des données transformées pourra alors mieux correspondre à la réalité qu'avec des données brutes.

Il existe également de multiples approches à la régression multiple¹. Au lieu d'inclure les variables de façon croissante tel que pratiqué ici, il est possible de les inclure toutes, d'abord, et d'exclure ensuite, une à une, les variables dont la corrélation partielle est la plus basse (step-down regression). Les résultats ne sont pas nécessairement les mêmes puisque dans les deux cas, certaines possibilités de disposition des variables dans l'équation sont exclues. L'approche optimale consisterait alors à essayer toutes les permutations possibles de l'ordre des variables prédictives. Même cette approche n'est pas idéale, car du point de vue pratique, d'une part,

le nombre de permutations s'accroît considérablement avec chaque variable ajoutée, et d'autre part, certaines considérations logiques ou cliniques prévalent sur des critères purement mathématiques. L'analyse présentée ici n'est donc qu'une option entre plusieurs.

Le choix préalable des variables est également arbitraire en grande partie dans cette étude. Ces variables sont des mesures prélevées de façon routinière afin de sélectionner des sujets en vue d'une étude de pharmacologie clinique. L'introduction d'autres mesures, ou de mesures supplémentaires, aurait peut-être encore modifié les résultats. Dans cette analyse, le nombre de variables est très grand par rapport au nombre de sujets. Quel que soit le nombre de sujets, il est dangereux d'inclure trop de variables. En effet, on augmente les chances d'obtenir des corrélations illusoire. Yule¹⁸, par exemple, rapporte la corrélation très élevée ($r = -0.98$) qui existe entre le taux de naissance annuel en Grande-Bretagne de 1875 à 1920, et la production annuelle de fonte aux États-Unis. Cet exemple illustre clairement qu'une corrélation, même forte, n'est pas une preuve de causalité.

Notre étude ne visait pas à établir des liens de cause à effet entre la glycémie et les variables choisies, mais à détecter les variables prédictives susceptibles, par leur liaison élevée avec la glycémie, de modifier la réponse glycémique à l'action de sulfamidés hypoglycémiant. Malgré le grand nombre de variables considérées, nos résultats montrent que la plupart d'entre elles n'ont qu'un effet négligeable. Parmi celles retenues (5 chez les hommes, et 2 chez les femmes) certaines ont une importance clinique déjà bien établie (taille, poids, insulinémie, âge). D'autre par contre (le phosphore et le calcium chez les hommes, et l'acide urique chez les femmes)

TABLEAU III
TABLEAU RÉCAPITULATIF

HOMMES					
Variable	R multiple	R ²	Accroissement du R ²	r simple	Carré du r simple
1. Taille	.322	.104	.104	— .322	.104
2. Log de l'insuline basale	.426	.182	.078	— .254	.065
3. Poids en kilogrammes	.653	.426	.245	.075	.006
4. Phosphore inorganique	.730	.533	.106	— .109	.012
5. Calcium total	.770	.593	.060	— .196	.038
6. Acide urique	.787	.620	.027	.105	.011
7. Tension artérielle diastolique	.809	.655	.035	— .255	.065
8. Calories quotidiennes	.816	.666	.011	— .270	.073
9. Tension artérielle systolique	.823	.678	.012	.005	.000
10. Age	.832	.693	.015	.113	.013
11. Urée	.840	.705	.012	— .064	.004
12. Neuroleptique totaux en mg de chlorpromazine	.842	.709	.004	.139	.019
13. Phosphatases alcalines	.845	.713	.004	— .005	.000
14. Chlorpromazine quotidienne	.845	.715	.002	.134	.018
15. Poids en pourcent du poids idéal	.846	.716	.001	.193	.037
16. Cholestérol	.846	.716	.000	.149	.022
FEMMES					
1. Age	.566	.321	.321	.566	.321
2. Acide urique	.668	.446	.125	.477	.228
3. Tension artérielle systolique	.708	.502	.056	.385	.148
4. Calcium total	.742	.550	.049	— .223	.050
5. Urée	.771	.595	.044	.231	.053
6. Poids en pourcent du poids idéal	.801	.641	.046	.146	.021
7. Calories quotidiennes	.823	.677	.036	— .081	.007
8. Phosphore inorganique	.828	.686	.009	— .425	.181
9. Chlorpromazine quotidienne	.834	.696	.010	— .180	.032
10. Log de l'insuline basale	.838	.702	.006	— .260	.068
11. Neuroleptiques totaux en mg de chlorpromazine	.841	.707	.005	— .239	.057
12. Tension artérielle diastolique	.842	.709	.002	— .048	.002
13. Phosphatases alcalines	.843	.711	.002	.494	.244
14. Poids en kilogrammes	.845	.714	.003	.098	.010
15. Taille	.845	.714	.000	— .234	.055
16. Cholestérol	.845	.714	.000	— .183	.033

montrent une corrélation nette qui est moins facile à expliquer, et qui pourrait être illusoire. Welborn pourtant, sur 1770 sujets, rapporte que l'acide urique, parmi 11 variables corrélées à l'insuline, se classe au cinquième rang, et le calcium sérique au neuvième. Les deux corrélations sont significatives.

Parmi les variables facilement explicables, il est pourtant surprenant au premier abord de voir, chez les hommes, la taille au premier rang et le poids au troisième, alors que le poids en pourcent du poids idéal, qui devait représenter le degré d'obésité, se retrouve au quinzième rang. Il est bien connu

que l'obésité est une cause d'aggravation de l'hyperglycémie dans le diabète de l'âge adulte⁴. Il faut interpréter ce résultat en disant que la taille combinée au poids, à cause de leur interrelation, décrit déjà l'obésité et que, pour cette raison, la variable qui devait exprimer l'obésité (poids en pourcent du poids idéal) n'apporte plus d'information indépendante de ces deux premières variables. Chez les femmes, ces mêmes variables (poids et taille) sont plus loin dans la hiérarchie des variables, parce qu'elles n'apportent que très peu à la prédiction qu'avaient déjà faite l'âge et l'acide urique.

L'âge, qui est la première variable chez les femmes, est en corrélation élevée avec la glycémie. Cette relation est déjà établie en l'absence de tout diabète dans les deux sexes^{9, 10, 15, 16}. Rushforth¹², dans une étude sur le diabète chez les Indiens Pima, observe une augmentation de la glycémie moyenne chez les hommes non diabétiques, de 5mg environ par décennie depuis l'âge de 30 ans, alors que pour les femmes, cette augmentation est de près de 10mg. La moyenne d'âge de notre échantillon de femmes, est, d'autre part, de 9 ans supérieure à celle des hommes. Il n'a pas été tenu compte de l'influence potentielle des anticonceptionnels chez les femmes plus jeunes, ou du traitement aux œstrogènes chez les plus âgées.

L'influence des neuroleptiques sur l'incidence du diabète de sujets psychotiques a été rapportée^{7, 14}. Une fréquence accrue de sujets ayant une valeur trop élevée de glycémie, a été constatée après l'introduction des phénothiazines en 1954, passant en moyenne de 4.2% à 17.2%, avec un maximum de 33% pour le groupe des schizophrènes paranoïdes¹⁴.

Malgré une amplitude de traitement aux neuroleptiques allant de 0 à 1000mg par jour dans notre échantillon, le coefficient de corrélation partielle est très bas et non significatif dans les deux sexes, aussi bien pour la chlorpromazine (Largactil) seule, que pour l'ensemble des neuroleptiques transformés en unités de chlorpromazine. En présence des autres variables (dans la régression multiple) nous ne montrons pas, avec notre échantillon, que les neuroleptiques aient une valeur prédictive sur le taux de glycémie de diabétiques.

En résumé, l'analyse de régression multiple représente un instrument analytique utile pour débrouiller l'arrière-plan clinique d'un échantillon de sujets. Elle permet de dégager l'importance relative de certains facteurs, par rapport à d'autres, en relation avec une variable-cible, avec l'avantage particulier sur la corrélation simple, de tenir compte du réseau des interrelations des variables prédictives entre

elles. L'interprétation des résultats doit se faire, pour cette analyse comme pour toute autre, en tenant compte des limites théoriques de la méthode et sans perdre de vue la valeur explicative clinique des facteurs analysés.

Résumé

Sur un groupe de 28 hommes et 28 femmes diabétiques de l'âge adulte, hospitalisés en milieu psychiatrique et sélectionnés pour une étude de pharmacologie clinique, les caractéristiques cliniques générales ont été analysées séparément pour chaque sexe par régression multiple avec les valeurs de base de la glycémie à jeun. Cette approche avait pour but de décrire, de classer les variables les plus corrélées avec la glycémie à jeun et, par la même occasion, de tester l'utilité de la régression multiple dans le domaine de la recherche clinique. Les auteurs décrivent la technique et discutent ses buts et ses limites.

Summary

A stepwise multiple regression analysis was made, for each sex separately, on a group of 28 male and 28 female adult diabetic inpatients of a psychiatric hospital participating in a clinical pharmacological study, to relate their baseline fasting glycemia with a set of general clinicodescriptive measures. The aim of this approach was to identify which variables were most strongly correlated with the fasting glycemia and to assess the usefulness of multiple regression analysis in clinical research. The technique is described, and its aims and limitations discussed.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient particulièrement messieurs Thierry Petitjean-Roget et Claude Villeneuve, du service d'informatique de l'INRS-Santé, le docteur Gilles Lebœuf, du service d'endocrinologie de l'Hôpital Ste-Justine, pour les dosages d'insuline, mesdames G. Farahat et F. Brunelle, infirmières de recherche, mademoiselle P. Croteau et son personnel du département de recherche, monsieur Y. Binette, Ph.D., biochimiste, ainsi que la compagnie Roche, Canada, pour leur contribution et leur aide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Armitage, P.: Statistical methods in medical research, p. 302 sq., Blackwell Scientific Publication, Oxford et Edimbourg, 1971.
2. Arneson, G.A.: Phenothiazine derivatives and glucose metabolism. *J. Neuropsychiat.*, 5: 181-185, 1964.
3. Boyns, D.R., Crossley, J.N., Abrams, M.E., Jarrett, R.J. et Keen, H.: Oral glucose tolerance related factors in a normal population sample. *Brit. Med. J.*, 1: 595-598, 1969.
4. Fraser, R.: Metabolic disorders in diabetes. *Brit. Med. J.*, 4: 591-596, 1972.
5. Jéquier, J.-C., Melançon, J., Elie, R., Gagnon et M.-A. Tétrault, L.: L'effet du passage du temps sur le diabète de l'âge adulte. *Union Méd. Can.*, 103: 708-716, 1974.
6. Kadish, A.M., Litle, R.L. et Sternberg, J.C.: A new and rapid method for the determination of glucose by measurement of rate of oxygen consumption. *Clin. Chemistry*, 14: 116-131, 1968.

7. Marinow, A.: Diabetes in schizophrenia. *Dis. Nerv. Syst.*, **32**: 777-778, 1971.
8. Nie, N.H., Bent, D.H., Hull, C.H.: Statistical package for the social sciences, p. 174-189. McGraw-Hill Book Company, N.Y., 1970.
9. O'Sullivan, J.B. et Mahan, C.M.: Evaluation of age-adjusted criteria for potential diabetes. *Diabetes*, **20**: 811-815, 1971.
10. O'Sullivan, J.B., Mahan, C.M., Freedlender, A.E. et Williams, R.F.: Effect of age on carbohydrate metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **33**: 619-623, 1971.
11. Rosselin, G.E., Claude, J.R., Eschwege, E.P., Patois, E., Warnet, J.M. et Richard, J.L.: Diabetes survey. Plasma Insulin during 0-2 h. Glucose tolerance test systematically carried out in a professional group. *Diabetologia*, **7**: 34-45, 1971.
12. Rushforth, N.B., Bennet, P.J., Steinberg, T.A. et Miller, M.: Diabetes in the Pima Indian. Evidence of bimodality in glucose tolerance distributions. *Diabetes*, **20**: 756-765, 1971.
13. Schalch, D.S. et Parker, M.L.: A sensitive double antibody immunoassay for human growth hormone in plasma. *Nature* (London), **203**: 1141-1142, 1964.
14. Thonard-Neumann, E.: Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Amer. J. Psychiat.*, **124**: 138-142, 1968.
15. Welborn, T.A., Stenhouse, N.S. et Johnstone, C.G.: Factors determining serum-insulin response in a population sample. *Diabetologia*, **5**: 263-266, 1969.
16. Williams, R.H.: The pancreas, in textbook of endocrinology, p. 699. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 4e éd., 1969.
17. Willoughby, technique de, décrite par McGavack, T.H.: Optional weight determination. Experience with the method of Willoughby as a guide to reduction. *Metabolism*, **14**: 150-165, 1965.
18. Yule, U.G.: *J. Roy Statist. Soc.*, **89**, 1, 1926, cité par Snedecor, G.W. et Cochran, W.G. in *Statistical Methods*, p. 189. The Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1971.

UNE DIMENSION PARTICULIÈRE DE L'USAGE NON MÉDICAL DES DROGUES

I. L'EFFET DES MÉDICAMENTS SUR LA PERFORMANCE SPORTIVE

Robert DUGAL, Michel BERTRAND, Cambyse VAZIRI,
Gabriel SANCHEZ et Sam F. COOPER¹

La fascination qu'exerce l'activité sportive sur l'imagination populaire procède de plusieurs facteurs. Les fonctions de dépassement, d'affrontement et de spectacle inhérentes à la notion de sport prennent, selon les situations, une signification différente. Ainsi, alors qu'un match de tennis est souvent l'expression que prend l'amitié entre deux hommes, une compétition internationale a souvent été interprétée comme un substitut de la lutte armée. Le vocabulaire même des sportifs manifeste, à cet égard, jusqu'à quel point le sport peut remplacer l'affrontement guerrier. Indépendamment de la signification culturelle, morale et éthique qu'on attache souvent à l'activité sportive⁴, à une situation compétitive correspond invariablement un besoin de dépassement. De cette aspiration à être champion — et, par définition, unique — naît la notion de record. La sophistication croissante de la technologie, de l'électronique et de l'informatique, doublée de l'ardeur encyclopédique avec laquelle on enregistre, rappelle et compare les records précédents aux performances actuelles, créent chez les athlètes non plus le besoin mais la nécessité de se dépasser sous peine d'être relégués aux oubliettes.

Dans le contexte du sport moderne le souci de dépassement devient moins personnel et plus politiquement organisé²⁸. Dans des compétitions internationales, comme les Jeux Olympiques par exemple, le spectacle prend des proportions planétaires et cristallise souvent des antagonismes. Certains pays utilisent même leurs athlètes comme ambassadeurs de leur idéologie politique. La commercialisation inévitable du sport amateur transforme graduellement l'athlète en machine à briser des records. Parallèlement, l'athlète retire souvent des bénéfices sociaux et financiers démesurés d'une victoire éventuelle. Il n'est pas surprenant, dans de telles conditions, qu'un record à briser revête un caractère obsessionnel³⁰.

Laboratoire de pharmacocinétique clinique, Institut national de la recherche scientifique (Santé), Hôpital Saint-Jean-de-Dieu, Montréal, Québec, Canada.

¹ Institut national de la recherche scientifique (Santé), Hôpital Saint-Charles, Joliette, Québec, Canada.

On a aussi suggéré que le type d'occupation même du sportif engendre des problèmes psychologiques sur le plan personnel¹⁸. La réceptivité des athlètes à des adjuvants ergogéniques (produits ou procédés qui possèdent la propriété d'augmenter le niveau d'une performance et, plus généralement, la capacité de fournir un travail musculaire soutenu) et l'utilisation courante qu'ils semblent en faire peuvent donc être considérées comme les manifestations d'une maladie professionnelle.

Le doping des athlètes est probablement la première toxicomanie à laquelle des organismes indépendants ont opposé des règlements sévères et plusieurs pays européens des législations définies. Dans le sport professionnel nord-américain, des statistiques valables n'ont pas été dressées, mais tout semble indiquer que l'abus des médicaments est un problème auquel il faille apporter très rapidement des correctifs. Aux États-Unis, la tendance générale semble être de laisser aux associations et fédérations sportives le soin de s'auto-discipliner, mais les résultats des campagnes d'éducation semblent être fort minces⁶. Au Canada, on commence à peine à s'intéresser à ce problème et à ses conséquences³⁶.

Après quelques considérations générales sur la nature de la performance athlétique, nous examinerons l'efficacité des deux grandes classes de médicaments — les amphétaminiques et les stéroïdes anabolisants — qui semblent être les plus sujets aux abus dans le monde athlétique. Plusieurs revues de question^{2, 8, 16, 35} traitent de l'utilisation de diverses autres classes de médicaments utilisés par les athlètes dans certaines circonstances.

LA NATURE DE LA PERFORMANCE SPORTIVE ET LES MÉDICAMENTS

La performance sportive, en situation compétitive classique, est la résultante globale de l'intégration optimale des capacités physiques de l'individu à ses capacités psychologiques. Ces capacités ont chacune leur niveau-limite qu'il est possible de faire progresser lentement par l'entraînement physique soutenu

et rationnel, et par une préparation psychologique appropriée. La performance-limite est la plus haute performance dont chaque individu est capable. La limite de la performance maximale peut être haussée lentement et est donc généralement stable à un moment donné³⁰. Les dépassements au-dessus de la normale sont essentiellement des interruptions des mécanismes régulateurs qui limitent, dans l'intérêt même de l'organisme, les possibilités de performances plus élevées que la performance-limite. Ces mécanismes peuvent être interrompus par une motivation extraordinaire, de nature endogène ou exogène, par la suggestion hypnotique et par des médicaments. C'est surtout dans ce dernier cas qu'on utilise le terme de « doping ».

Le doping n'est pas un phénomène récent. Le premier cas documenté de doping sportif remonte à la Rome antique : dans les courses de chariots du Forum, on administrait couramment un mélange de miel et d'eau aux chevaux dans le but d'augmenter leur rendement. Le mot « doping », dérivé d'une expression d'un dialecte parlé dans le sud-est de l'Afrique, fait pour la première fois son apparition dans un dictionnaire anglais en 1899²⁹. Plusieurs cas de doping sont documentés. Au cours des années qui se sont écoulées plus particulièrement depuis la découverte de l'amphétamine, la pratique du doping devint courante dans certaines disciplines sportives. Il faut attendre de nombreux accidents et plusieurs morts accidentelles directement attribuables au doping pour que les Fédérations sportives internationales réagissent par une réglementation ferme et pour que certains pays européens passent des législations sévères contre l'utilisation de certains types de médicaments dans les compétitions sportives²⁴. En 1967, le Comité International Olympique réorganise sa Commission médicale et les premiers contrôles analytiques du doping sont institués aux Jeux olympiques d'hiver de Grenoble. Depuis lors, des raffinements méthodologiques, technologiques et analytiques ont permis de contrôler de plus en plus d'athlètes dans les compétitions internationales importantes⁸.

DÉFINITION DU DOPING ET CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Les athlètes utilisent certains médicaments dans une perspective qui, souvent, dépasse leur justification pharmacologique et thérapeutique. Comme l'activité sportive fait appel à toutes les fonctions physiologiques et physiques reliées au rendement musculaire, il est possible de penser à plusieurs types de médicaments susceptibles d'être utilisés aux fins d'augmenter la performance. Ainsi, des médica-

ments conçus pour le traitement de certaines maladies musculaires et osseuses (les stéroïdes anabolisants) sont utilisés pour augmenter la force musculaire pendant que des stimulants psychomoteurs longtemps utilisés pour leur propriété anorexigène sont administrés pour reculer le seuil d'apparition de la fatigue. Parallèlement, les cardiotoniques sont utilisés pour augmenter l'endurance, les vasodilatateurs périphériques pour augmenter l'irrigation sanguine aux muscles et les anxiolytiques comme inhibiteurs du trac. Cette 'malutilisation' des médicaments — qui dégénère souvent en abus — soulève des problèmes médicaux et éthiques, tant sur le plan individuel que social. Il existe, comme on l'a souligné plus tôt, un nombre impressionnant d'accidents graves, voire même de décès, directement attribuables à l'usage de doses normales ou abusives d'amphétaminiques et de vasodilatateurs périphériques pendant une compétition sportive²⁹. De plus, il semble que les athlètes s'administrent une panoplie de médicaments non seulement avant ou durant les événements sportifs eux-mêmes, mais également durant la période d'entraînement⁶. L'utilisation périodique se transforme en usage permanent et ensuite en abus, ce qui résulte dans l'établissement de schèmes comportementaux difficilement réversibles. Finalement, l'activité sportive est essentiellement basée sur la saine rivalité entre deux ou plusieurs individus normaux faisant appel à des forces qu'ils ont développées par une discipline rigoureuse d'entraînement : la perspective éthique et la valeur mystique du sport comme élément culturel perdent leur signification si les athlètes tentent d'augmenter leurs chances de vaincre en ingérant des médicaments.

Il existe plusieurs définitions du doping, toutes plus ou moins controversées. Certains organismes sportifs ne définissent pas, comme tel, le doping et estiment suffisante la publication d'une liste de médicaments interdits. La Commission Médicale du Comité International Olympique (CIO) définit pour sa part le doping comme étant :

« L'administration à un athlète ou l'utilisation par lui de toute substance étrangère à l'organisme ou de toute substance physiologique prise en quantités anormales ou par une voie d'administration anormale, dans la seule intention d'augmenter artificiellement et injustement son rendement dans une situation compétitive. Quand une situation clinique exige un traitement médical avec une substance qui, à cause de sa nature, sa posologie ou son mode d'application, est susceptible d'augmenter la performance d'un athlète artificiellement et injustement en compétition, cela doit être considéré comme doping ».

La liste des substances interdites publiée par la Commission Médicale du CIO à l'occasion des Olympiades de Munich comprend les amphétaminiques, certains stimulants du système nerveux central comme le bémégride et la strychnine, les amines sympathomimétiques et les analgésiques narcotiques. En avril 1974, on a ajouté à cette liste les stéroïdes anabolisants.

La présence, sur les listes de plusieurs fédérations sportives internationales, de substances comme l'éphédrine est fortement discutée. Ceci est dû à plusieurs facteurs. Ainsi, les médicaments utiles dans le monde athlétique peuvent être divisés en deux catégories : les médicaments reconstituants et les médicaments d'addition. Les premiers rétablissent temporairement une fonction abolie par un traumatisme physique (par exemple, les anesthésiques locaux et les anti-inflammatoires) pendant que les deuxièmes ajoutent potentiellement une dimension nouvelle à la performance (par exemple, les amphétaminiques et les anabolisants protéiques). La ligne de démarcation entre les deux groupes de substances n'est cependant pas aussi claire qu'on pourrait le penser. Administrer un anesthésique local à un athlète blessé en cours de compétition dans le but de lui faire reprendre la course est considéré comme du doping par certains auteurs^{6, 23, 29} alors que la même administration après la compétition constitue naturellement une intervention thérapeutique normale. Parallèlement, des médicaments considérés comme additifs selon la définition donnée plus haut peuvent être prescrits pour des raisons valides dans une situation clinique donnée. Mais s'ils ont, comme l'éphédrine, la propriété de stimuler le système nerveux central (ne serait-ce que faiblement), ils sont considérés comme doping.

Les définitions du doping sont difficiles à formuler et la plupart des listes officielles, controversées pour la simple raison que l'on n'a pas encore établi de façon certaine l'efficacité des médicaments considérés dopants sur la performance sportive. À cet égard, des études révèlent que l'effet placebo, dans l'athlétisme, revêt une intensité particulière, probablement à cause des convictions — qui relèvent quelquefois de la superstition — que les athlètes entretiennent à propos de l'efficacité des adjuvants ergogéniques. Ainsi, une étude a révélé qu'un placebo désigné comme puissant stimulant provoquait invariablement une augmentation de la performance, mais que le même stimulant, s'il était désigné à l'athlète comme étant un placebo, n'entraînait aucun effet positif²⁸. De la même manière, on a déterminé que la performance d'un certain nombre d'athlètes

augmentait après l'inhalation d'oxygène, si ces athlètes étaient convaincus de l'efficacité de ce moyen ergogénique. Par ailleurs, on a trouvé que la performance augmentait d'une façon aussi significative si les athlètes respiraient de l'air atmosphérique d'un appareil conçu pour l'inhalation d'oxygène².

LA PERFORMANCE ATHLÉTIQUE ET LA FATIGUE

Le niveau de la performance sportive est, à un moment donné, relié à un certain nombre de facteurs à la fois intrinsèques et extrinsèques. Le Tableau I

TABLEAU I

QUELQUES FACTEURS QUI AFFECTENT
LA PERFORMANCE ATHLÉTIQUE

Facteurs relevant de l'environnement:	
Température, degré d'humidité, vitesse du vent	
Pression barométrique	
Intensité des radiations solaires	
Ajustement de l'organisme aux modifications de l'environnement	
Facteurs relevant de l'individu:	
Age, sexe, état de santé, acclimatation à l'environnement	
Nutrition, niveau d'entraînement, mécanique corporelle	
Degré de motivation et aptitudes intellectuelles	
Préparation psychologique et biologique	
Stabilité émotionnelle et maturité	
Caractères ethniques	
Facteurs reliés au type d'activité:	
Complexité et durée de l'exercice	
Habilité psychomotrice	
Réflexes, force et puissance musculaires	

révèle que plusieurs de ces facteurs sont décisifs dans la qualité éventuelle d'une activité donnée à l'intérieur d'une situation compétitive. Du point de vue de l'athlète, cependant, le facteur critique consiste à fournir un effort maximal pendant une période qui peut être courte (course du 100 mètres en athlétisme) ou fort longue (marathon). Cet effort intense fatigue les organismes les mieux préparés. Un court examen des problèmes métaboliques, physiques et psychologiques que l'athlète s'attend à neutraliser complètement ou partiellement en prenant des médicaments peut contribuer à expliquer la popularité de la pratique du doping.

La première fonction du muscle est de transformer l'énergie chimique provenant de la combustion des glucides en énergie mécanique. Les réactions de métabolisme glucidique menant ultimement à la production de gaz carbonique et d'eau ont pour double résultat de fournir l'énergie nécessaire aux fonctions cellulaires et de former des intermédiaires nécessaires à la synthèse des constituants cellulaires¹³. Les enzymes qui catalysent les réactions d'oxydation

effectuent une conversion quantitative de l'énergie libre de l'hydrogène, incorporée à son tour dans la chaîne de transport électronique via la diphosphopyridine nucléotide (DPN). Comme les enzymes de la chaîne sont disposées selon leur potentiel d'oxydo-réduction, les électrons sont transportés continuellement et libèrent constamment de l'énergie, conservée sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). C'est la transformation de l'ATP en ADP (adénosine diphosphate) qui fournit l'énergie nécessaire à la contraction musculaire et aux autres fonctions énergétiques de la cellule.

L'ATP est à son tour régénérée via la transformation de la phosphocréatine en créatine, via l'énergie fournie par glycogénolyse anaérobie, et principalement par l'oxydation de l'acide pyruvique, de l'acide acétique et d'autres substances. Quand un tissu possède les systèmes nécessaires à la poursuite de la dégradation oxydative de l'acide pyruvique, et s'il y a présence d'oxygène, l'acide pyruvique est introduit dans le cycle de Krebs et transformé éventuellement en CO_2 et H_2O . Soulignons, incidemment, que les vitamines du complexe B jouent un rôle critique dans la production de l'énergie.

Dans des conditions d'activité physique ou athlétique, le renouvellement des réserves énergétiques est déficient par rapport à la demande d'utilisation même si les vaisseaux sanguins musculaires se dilatent et le débit sanguin augmente pour fournir plus d'oxygène². Dans de telles conditions où l'apport d'oxygène est insuffisant, le glucose est dégradé anaérobiquement en acide lactique. Cette réaction accessoire assure la continuation du processus de libération de l'énergie (régénération de l'ATP) mais se fait éventuellement aux dépens d'une forte consommation de glucides. Le rendement énergétique net de la transformation anaérobie du glucose en acide lactique n'est, en fait, que de 25% par rapport à la séquence aérobie. La Fig. 1 illustre ces considérations.

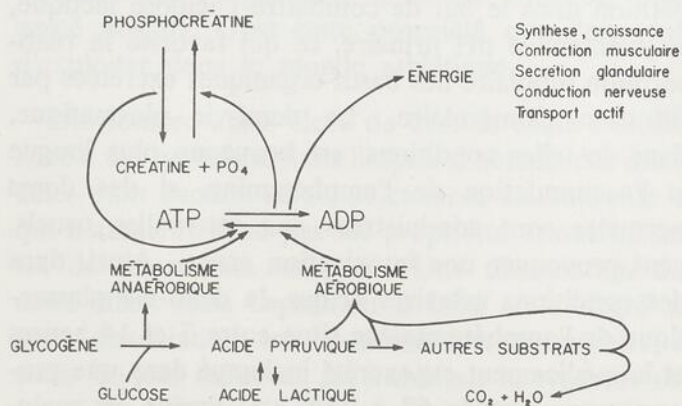


Fig. 1 — Mécanismes biochimiques de production et d'utilisation de l'énergie.

L'utilisation de cette voie métabolique dans le but de fournir aux demandes soudaines d'énergie est un mécanisme bien connu. Les efforts physiques quelquefois surhumains de plusieurs athlètes sont possibles grâce à leur capacité de supporter un haut degré de métabolisme anaérobie. Certaines conséquences physiologiques, cependant, sont inévitables. L'acide lactique produit est acheminé au niveau du foie où il est oxydé en acide pyruvique utilisé dans la synthèse du glycogène. Dans des conditions anoxiques plus poussées, la production d'acide lactique dépasse la capacité métabolique du foie. Les niveaux d'acide lactique musculaire augmentent. L'acidité ainsi créée excède la capacité-tampon des tissus, ce qui, à son tour, produit une inhibition enzymatique. Les niveaux sanguins d'acide lactique augmentent dramatiquement, ce qui provoque une acidose métabolique. Simultanément, l'utilisation complète des réserves glucidiques du muscle conduit à une déplétion complète des réserves énergétiques de l'organisme, ce qui produit un état hypoglycémique. Enfin, comme toute machine, le muscle ne transforme qu'une partie de l'énergie chimique en énergie mécanique : le reste est dissipé sous forme de chaleur. La production calorifique excessive et l'hypoglycémie affectent, avec d'autres facteurs accessoires, le rendement du système nerveux central⁷. L'ensemble de ces symptômes constitue ce qu'on convient généralement de désigner sous le nom de fatigue et constitue un système d'alarme physiologique. La plupart des médicaments utilisés par les athlètes ont potentiellement la propriété, par une variété de mécanismes, d'abolir temporairement un ou plusieurs de ces symptômes. Ces mécanismes sont illustrés au Tableau II, avec des exemples de médicaments.

LES AMPHÉTAMINES ET LA PERFORMANCE ATHLÉTIQUE

Les amphétamines sont probablement les médicaments qui ont été et sont les plus utilisés par les athlètes dans le but d'augmenter leur rendement musculaire à l'effort. Dérivés de synthèse à partir du modèle éphédrinique, les amphétamines produisent une série d'effets stimulants sur le système nerveux central et le système sympathique qui, à première vue, en font des composés de choix pour stimuler certains types d'activités. Rappelons brièvement que les amphétamines augmentent l'activité spontanée, reculent le seuil d'apparition de la fatigue, élèvent l'humeur jusqu'à l'euphorie, augmentent la capacité de concentration, accroissent le degré d'initiative et l'activité motrice¹⁵. La quantité d'activité augmente mais sa qualité semble diminuer². De plus, l'amphétamine et ses dérivés sont

TABLEAU II

LES OBJECTIFS DU DOPING ET LES CATÉGORIES DE MÉDICAMENTS UTILISÉS

<i>Objectifs recherchés</i>	<i>Médicaments-type</i>
Augmentation de la masse et de la capacité musculaires	Stéroïdes anabolisants
Augmentation du rendement cardiaque	Digitaliques, Nicéthamide
Conditionnement du système nerveux central	
a. Suppression des symptômes psychologiques de la fatigue	Amphétamine, Cocaïne
b. Diminution de la nervosité et des inhibitions	Opiacés, Barbituriques, Anxiolytiques
Prévention des perturbations métaboliques	
a. Déficit d'oxygène tissulaire	Inhalation d'oxygène, stimulants respiratoires
b. Acidose lactique	Diète et breuvages alcalins
Augmentation des procédés métaboliques de production énergétique	Vitamines, minéraux, glucides, sels de l'acide aspartique, etc.

sympathomimétiques et, par conséquent, provoquent une vasoconstriction générale, une élévation de la pression artérielle diastolique, une stimulation des centres respiratoire et cardiovasculaire, une élévation de la tention musculaire et une augmentation de la glycémie¹⁶. Il n'est donc aucunement surprenant que la mise à profit de tels effets pharmacologiques dans l'augmentation du rendement musculaire ait été tentée depuis maintenant près de quarante ans.

Sur le plan sportif, un nombre assez imposant d'expériences contrôlées ont été faites mais les résultats sont très divergents, particulièrement en ce qui concerne l'influence des amphétaminiques sur la performance psychomotrice, la force musculaire, l'habileté, les ajustements physiologiques à l'effort et le jugement subjectif. Ainsi, dans une série d'études à double insu³²⁻³⁴, des expériences réalisées par Smith et Beecher sur des nageurs, des coureurs et des lanceurs de poids révèlent que le sulfate d'amphétamine à dose de 0.2 mg/kg augmente la performance des sujets traités dans une proportion de 1 à 4% par rapport au groupe-témoin. La plupart des autres études^{9, 10, 14, 22, 26} concluent, au contraire, que l'amphétamine n'a aucun effet positif sur les paramètres mentionnés plus haut.

Les études de Smith et Beecher ont été violemment prises à partie. Des défauts sérieux ont été notés au niveau des conditions expérimentales, de la collection des données ainsi que de l'interprétation des résultats. Malgré les commentaires des auteurs³⁴ eux-mêmes sur les déficiences méthodologiques de leurs expériences, on n'en conclut pas moins à un effet bénéfique de l'amphétamine sur la performance. L'effet d'augmentation noté par Smith et Beecher (de 1 à 4%) n'indique pas, selon plusieurs auteurs^{6, 25}, une amélioration importante de la performance pendant qu'elle apparaît énorme à certains autres¹⁶. Il est en effet concevable que

l'amphétamine puisse, dans certaines conditions, fournir à ses usagers la stimulation nécessaire à une performance légèrement au-dessus de leur propre moyenne³⁵: il suffit de consulter les records olympiques des dernières années pour s'apercevoir qu'ils ne sont souvent dépassés que de quelques dixièmes de seconde.

En résumé, la recherche accomplie depuis plusieurs années semble indiquer que les effets de l'amphétamine sur la performance sont à tout le moins discutables pendant que ses effets secondaires, particulièrement en situation compétitive, peuvent en fait contribuer à la diminuer^{25, 35}. La stimulation psychique conséquente à l'amphétamine n'est, la plupart du temps, manifeste qu'en présence d'une fatigue à supprimer. Dans un état d'épuisement grave — ce qui est le cas des athlètes en cours ou en fin de compétition — l'amphétamine possède une toxicité centrale se manifestant par des céphalées, des étourdissements, de l'irritabilité, de la confusion mentale et de l'agitation. De plus, la combinaison d'autres mesures ergogéniques à l'administration de l'amphétamine peut créer des interactions souvent indésirables. Par exemple, les breuvages alcalins, que les athlètes prennent souvent durant une longue compétition dans le but de combattre l'acidose lactique, augmentent le pH urinaire, ce qui favorise la réabsorption tubulaire des bases organiques excrétées par filtration glomérulaire. La demi-vie plasmatique, dans de telles conditions, est beaucoup plus longue et l'accumulation de l'amphétamine, si des doses normales sont administrées aux intervalles usuels, peut provoquer une intoxication grave. Ainsi, dans des conditions urinaires acides, la demi-vie plasmatique de l'amphétamine se situe entre 7 et 14 heures et le médicament est excrété inchangé dans une proportion variant de 67 à 73%. Si l'urine est maintenue alcaline, le métabolisme de l'amphétamine

devient la voie d'excrétion prédominante et la demi-vie augmente entre 18 et 38 heures¹. Une autre étude a également révélé que de 30 à 40% d'une dose d'amphétamine sont excrétés dans une période de 48 heures après l'ingestion, dans des conditions normales de pH urinaire. Si l'urine est maintenue acide, cette proportion augmente à 60-70% et diminue à moins de 10% si l'urine est alcalinisée³.

LES STÉROÏDES ANABOLISANTS ET LA PERFORMANCE SPORTIVE

Les stéroïdes anabolisants ou anabolisants protéiques sont chimiquement apparentés aux hormones androgéniques dérivées de la testostérone. C'est au moment de la puberté que les fonctions normales de la testostérone sont les plus spectaculaires. Les caractères de la peau sont modifiés et l'épiderme devient légèrement huileux, un effet dû à l'augmentation de la sécrétion des glandes sébacées. Les lipides sous-cutanés disparaissent et les veines deviennent proéminentes. La répartition et la croissance de l'appareil pileux se font selon une disposition typique du mâle¹⁵. La voix devient plus grave de façon permanente, présumément à cause du développement du larynx. La testostérone favorise également la croissance de la barbe, mais elle antagonise l'influence favorable des œstrogènes sur la croissance des sourcils et des cheveux. Les premiers signes de calvitie se manifestent chez certaines personnes. Finalement, le système génital se développe et devient graduellement fonctionnel¹⁶.

L'un des effets les plus remarquables de la testostérone et des hormones androgéniques est de favoriser la synthèse de la matrice osseuse et l'activité des ostéoblastes. Elle accroît également le poids de la musculature striée augmente sa teneur en glycogène et s'oppose à l'effet catabolisant des corticostéroïdes. Cet effet — dissociable de l'effet androgénique — est dit anabolisant et est principalement dû à la stimulation de la synthèse des protéines de structure de l'organisme, amenant ainsi un bilan azoté positif. C'est cette propriété que l'on tente d'exploiter dans le monde athlétique.

Un nombre assez élevé de dérivés de la testostérone a été synthétisé dans l'espoir d'obtenir des molécules dont l'action serait strictement anabolisante et qui n'auraient donc pas les propriétés masculinisantes de l'hormone naturelle. Une dissociation des deux effets reste cependant à faire et le degré de cette dissociation est lui-même fort discutable. À cause de leur influence favorable sur la synthèse des protéines, la testostérone et les stéroïdes anabolisants sont utilisés en thérapeutique dans le traitement des

états où un effet d'édification tissulaire est désirable comme certaines déficiences endocriniennes, dans les affections constitutionnelles accompagnées de catabolisme ou de bilan azoté négatif, et finalement dans l'ostéoporose présénile et sénile chez l'homme. On utilise également les stéroïdes anabolisants dans le traitement des retards de croissance.

L'utilisation de ces médicaments comporte cependant un haut risque d'effets secondaires graves, et les conséquences de certains de ces effets sont irréversibles. L'administration d'anabolisants, avant la puberté, à des garçons peut provoquer la soudure prématurée des épiphyses, diminuer le volume des testicules et induire une puberté précoce¹¹. Chez les hommes adultes, les anabolisants diminuent la libido, probablement par abolition du mécanisme de rétroaction hypophysaire de stimulation de la sécrétion de la testostérone. Les stéroïdes anabolisants dont la structure comporte un groupement 17- α -alkyl ou 17- α -alkynyl peuvent provoquer des hépatites de type cholestatique. Chez les femmes, ces médicaments provoquent une masculinisation progressive dont certains symptômes sont irréversibles.

Plusieurs études cliniques bien contrôlées ont été faites dans le but de déterminer les effets des anabolisants protéiques sur la force musculaire et le niveau de la performance sportive. Les résultats de ces études sont contradictoires et controversés. Par exemple, on a déterminé¹⁷ que la capacité de fournir un travail constant et la force musculaire ont été augmentées chez des individus âgés de plus de 65 ans avec un traitement de méthyltestostérone. Cette augmentation s'est révélée plus forte si la thérapeutique médicamenteuse était combinée à des exercices isométriques. Une autre expérience⁵ faite avec le stanozolol révèle également une augmentation du poids corporel, chez les sujets traités, significativement différente de celle du groupe-contrôle, mais le gain de poids du groupe traité a été attribué en partie à une rétention d'eau associée à la rétention de certains électrolytes. Une autre étude contrôlée avec la méthandrosténolone révèle une augmentation significative du poids et d'autres mesures corporelles du groupe traité par rapport au groupe-contrôle²¹.

Dans une étude relativement récente¹², on a déterminé que l'androsténolone n'augmentait pas significativement la motricité, la capacité au travail et les mesures anthropométriques chez un groupe de jeunes adultes, que le médicament soit administré seul ou qu'on y associe un programme d'entraînement physique. L'administration conjointe d'un anabolisant et d'une diète riche en protéines à 12 haltérophiles augmente significativement la force isotonique et iso-

métrique mais ne semble pas produire d'altérations biochimiques permanentes²⁰. Dans une autre étude, la méthandrosténolone ne produit pas de changements significatifs chez des nageurs bien entraînés, bien que l'entraîneur et ses athlètes aient, après le traitement, été convaincus que des effets bénéfiques en avaient été retirés²⁷. Un résumé de plusieurs études allemandes indique que l'administration de stéroïdes anabolisants, en conjonction avec un programme d'entraînement bien structuré et un apport protéique élevé, peut augmenter la force musculaire¹⁹. Une autre revue³⁵ récente conclut également à un effet bénéfique des stéroïdes anabolisants, à la condition qu'ils soient administrés dans des conditions précises d'entraînement physique et de discipline diététique.

Il existe de fortes évidences que l'utilisation et l'abus des stéroïdes anabolisants est un problème grave dans plusieurs disciplines sportives où la force musculaire est l'élément le plus important de la performance (haltérophilie, lancer du disque, lancer du poids, lutte, etc.). Le danger d'une ordonnance normale d'anabolisants provient du fait que les athlètes augmentent d'eux-mêmes les doses prescrites en se basant sur le principe qu'une dose plus forte donnera des résultats plus rapides et plus manifestes. Plusieurs organisations médicales et sportives ont condamné l'utilisation des stéroïdes sur la base des dangers pour la santé de l'athlète et du fair-play que l'on doit reconnaître comme un élément essentiel du sport de compétition. Un moyen de dissuasion qui pourrait se révéler efficace dans le futur serait de contrôler l'usage des stéroïdes par des analyses routinières, comme on le fait pour prévenir l'utilisation de stimulants. D'énormes difficultés méthodologiques surviennent cependant. Au contraire des amphétamines, qui sont utilisées dans le cadre précis d'une compétition, les anabolisants protéiques sont utilisés durant l'entraînement. Un athlète peut déjouer toute la systématique d'un contrôle en arrêtant le traitement quelques jours avant la compétition: dans une telle éventualité, l'athlète conserve tous les bénéfices — réels ou imaginaires — qu'il a acquis alors que le médicament n'est plus décelable dans ses liquides biologiques accessibles.

LES SOLUTIONS AU PROBLÈME DU DOPING

L'évidence scientifique disponible semble indiquer que les médicaments utilisés dans l'intention d'augmenter la performance athlétique sont non seulement inefficaces à produire les effets recherchés mais se révèlent dangereux lorsqu'ils sont utilisés dans le contexte d'un effort physique soutenu. Il est par conséquent d'autant plus surprenant de voir se per-

pétuer dans les milieux sportifs — et dans la société en général — la certitude qu'un athlète puisse, à l'aide de concoctions savamment préparées, être capable de meilleures performances que s'il ne faisait appel qu'à ses ressources psychologiques et physiques. Bien que l'on ait prétendu que l'application rationnelle et dosée des connaissances pharmacologiques puisse contribuer à augmenter le rendement musculaire²³, le sentiment général est, au contraire, qu'il n'y a pas de solution-miracle pour augmenter artificiellement la performance^{2, 6, 11, 25, 35}.

La confiance que l'on accorde aux médicaments et autres adjuvants ergogéniques procède beaucoup plus de la superstition que de l'analyse rationnelle. Même les enfants d'âge scolaire et les adolescents, au niveau secondaire et collégial, sont immédiatement immergés dans un système construit de façon à les convaincre que des efforts plus grands et une meilleure santé sont possibles par l'utilisation de médicaments. Il n'est pas rare de voir des entraîneurs recommander aux parents des enfants dont ils ont la responsabilité, l'administration de formules vitaminiques à haute teneur. Il est fort concevable que cette surconsommation de vitamines qui — si l'alimentation est normale — ne constituent que de dispensieux placebos, conduise éventuellement et inconsciemment à l'absorption d'autres médicaments plus puissants et plus dangereux.

Il est assez évident que ce problème ne peut être adéquatement solutionné que par des campagnes d'éducation massives. Les efforts devront être particulièrement dirigés chez les enfants d'âge scolaire et chez les adolescents qui contemplent le sport comme une activité importante dans leur existence. À un autre niveau, l'éducation des entraîneurs, et plus généralement des techniciens du sport, est impérieuse. Un contrôle de la publicité à tous les niveaux de communication de masse est également souhaitable. Les organisations et sociétés médicales se doivent également d'établir des règles susceptibles de guider la population sportive. Des interventions gouvernementales, autant au niveau de l'éducation qu'à celui du soutien de la recherche, nous apparaissent également nécessaires.

Une législation sévère, accompagnée de contrôles, est le moyen ultime de solutionner le problème du doping. Plusieurs pays — dont la France, la Belgique et l'Autriche — ont adopté au cours des dernières années, des législations anti-doping qui définissent l'administration de certaines drogues à un athlète comme un acte criminel. Ces législations font également état de mesures punitives très sévères contre les individus trouvés coupables de doping ou

contre les individus qui incitent des athlètes à prendre des médicaments en situation compétitive. La plupart des fédérations sportives internationales — sinon toutes — ont des règlements bien définis qui interdisent la pratique du doping et qui exigent que des contrôles analytiques soient réalisés après des compétitions importantes.

Plusieurs objections ont été et sont encore formulées au sujet du contrôle analytique du doping. Ainsi, à cause de limitations des moyens techniques, il arrive que souvent seuls les gagnants doivent se soumettre aux contrôles, ce qui, en premier lieu, crée l'impression que les médaillés sont présumés des utilisateurs des médicaments et qui, en deuxième lieu, n'est pas très logique puisque l'efficacité des moyens pharmacologiques d'augmenter la performance est loin d'être démontrée. Certains athlètes ont également souligné que les procédures de contrôle briment la liberté individuelle et constituent une invasion de la vie privée. D'autres athlètes ont aussi souligné — fort justement d'ailleurs — que les lois anti-doping sont des lois d'exception puisque, par exemple, on ne requiert pas de tels contrôles des étudiants qui se présentent à un examen. Finalement, il peut sembler absurde, du point de vue pharmacologique, de condamner l'usage d'un médicament sans égard aux circonstances et, surtout, sans tenir compte de la dose à laquelle il a été administré. Il faut cependant dire qu'il est impossible de déterminer, à partir de l'analyse d'un seul échantillon urinaire, la dimension de la dose administrée.

Sans pour autant prétendre que des contrôles analytiques constituent la réponse ultime d'un problème psycho-social, il n'en demeure pas moins qu'une diminution dramatique du doping amphétaminique a été notée depuis l'institution de contrôles rigoureux. Comme toute mesure de contrôle, les procédures actuelles ne constituent qu'un palliatif, mais un palliatif important tant et aussi longtemps que des programmes complets d'éducation populaire n'auront pas été mis sur pied et n'auront donné des résultats quantifiables. Il est définitivement possible de convaincre les athlètes qu'il y a de meilleures manières de relever les défis qui leur sont présentés ou qu'ils s'imposent que de recourir à la béquille pharmacologique.

Résumé

On examine l'usage non médical des médicaments dans l'entraînement athlétique et les compétitions sportives dans le contexte de l'abus des drogues dans d'autres sphères de l'activité humaine. Après une description des problèmes éthiques et sociaux que le doping des athlètes est susceptible de provoquer, les

conséquences physiologiques de l'exercice musculaire soutenu sont brièvement examinées. On présente ensuite une revue critique de l'efficacité et des dangers des deux groupes de médicaments — les dérivés amphétaminiques et les stéroïdes anabolisants — les plus utilisés dans le but d'augmenter la performance athlétique, de supprimer les symptômes psychologiques de la fatigue ou de diminuer les répercussions physiologiques de l'effort musculaire. Les moyens de diminuer la malutilisation et l'abus des drogues, plus particulièrement les mesures de contrôle analytique, sont finalement discutés.

Summary

The problems associated with doping in sports are examined in the general context of the non-medical use of drugs in society. After a brief description of the ethical and social repercussions of doping in sports, the physiological disturbances accompanying physical exertion are briefly examined. A review of the efficacy and dangers of two major types of drugs — amphetamines and anabolic steroids — used to increase performance, suppress the psychological symptoms of fatigue or decrease the physiological modifications associated with violent muscular efforts, are considered. The various means of curtailing drug abuse in sports — particularly doping control programmes — are finally discussed.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anggard, E. et coll.: Amphetamine metabolism in amphetamine psychosis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 14: 870, 1973.
2. Ariens, E.J.: General and pharmacological aspects of doping, in: *Doping*, éd. par A. de Schaepdryver et M. Hebbelink, Pergamon, Oxford, 1965.
3. Beckett, A.H. et Rowland, M.: Urinary excretion kinetics of amphetamine in man. *J. Pharm. Pharmacol.*, 17: 628, 1965.
4. Bouet, M.: Signification du sport. Coll. Encyclopédie Universitaire, éd. Universitaires, Paris, 1973.
5. Casner, S. et coll.: Anabolic steroid effects on body composition in normal young men. *J. Sport Med.*, 11: 98, 1971.
6. Cooper, D.: Drugs and the athlete. *J. Am. Med. Assoc.*, 221: 1007, 1972.
7. Csaky, T.Z.: Doping. *J. Sport Med.*, 12: 117, 1972.
8. Dugal, R. et Bertrand, M.: Pharmacological aspects of doping in sports, in: *Spectroscopy and drug abuse*, Spectroscopy Society of Canada, Ottawa, 1974, sous presse.
9. Foltz, E. et coll.: The influence of amphetamine sulfate and caffeine on the performance of rapidly exhausting work by entrained subjects. *J. Lab. Clin. Med.*, 28: 601, 1943.
10. Foltz, E. et coll.: The influence of amphetamine sulfate, d-desoxyephedrine HCl and caffeine upon work output and recovery when rapidly exhausting work is done by trained subjects. *J. Lab. Clin. Med.*, 28: 603, 1943.
11. Fowler, W.: The facts about ergogenic aids and sports performance. *J. Am. Assoc. Health Phys. Educ. and Rec.*, 40: 37, 1969.
12. Fowler, W. et coll.: Effect of an anabolic steroid on physical performance of young men. *J. Appl. Physiol.*, 20: 1038, 1965.
13. Ganong, W.F.: Review of medical physiology. Lange Medical Publications, Los Altos, Calif., 1973, chapitre 3.
14. Golding, L. et Barnard, J.: The effect of d-amphetamine sulfate on physical performance. *J. Sports Med.*, 33: 221, 1963.
15. Goodman, L.S. et Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*. McMillan, London, 1970.
16. Guillet, R.: *Le doping de l'homme et du cheval*. Masson et Cie, Paris, 1965.
17. Hettinger, T.: *Physiology of strength*. C.C. Thomas, Springfield, 1961.
18. Hosek, V.: Recherches expérimentales au niveau d'aspiration des sportifs. *Kinanthropologie*, 1: 139, 1969.
19. Imhof, P.: Anabolic steroids and sports. *Schweiz. Z. Sportmed.*, 18: 79, 1970.
20. Johnson, L. et O'Shea, J.P.: Anabolic steroids: effect on strength development. *Science*, 164: 957, 1969.
21. Johnson, L. et coll.: Anabolic steroid: effects on strength, body weight, oxygen uptake and spermatogenesis upon mature males. *Med. Sci. Sports*, 4: 43, 1972.

22. Karpovich, P.: Effect of amphetamine on athletic performance. *J. Am. Med. Assoc.*, **170**: 558, 1959.
23. Kourounakis, P.: Pharmacological conditioning for sporting events. *Am. J. Pharm.*, **144**: 151, 1972.
24. Kuroda, Y.: Problems of doping in sports. International Course on Sports medicine, Téhéran, August 29, 1974.
25. Lovingwood, B.: in *Encyclopedia of sports sciences and medicine*, McMillan, N.Y., 1971.
26. Margaria, R. et coll.: The effect of some drugs on the maximum capacity of athletic performance in man. *Int. Z. Angew. Physiol.*, **20**: 281, 1964.
27. O'Shea, J.P.: Anabolic steroid: effects on competitive swimmers. *Nutrition Rep. Internat.*, **1**: 337 (1970).
28. Prokop, L.: The problem of doping. *J. Sport. Med.*, **5**: 88, 1965.
29. Prokop, L.: The struggle against doping and its history. *J. Sports Med.*, **10**: 45, 1970.
30. Schonholzer, G.: Aspects psychologiques du doping, in *Doping*, éd. par A. de Schaepdryver et M. Hebbelink, Pergamon, Oxford, 1965.
31. Simonson, E.: *Physiology of work capacity and fatigue*. C.C. Thomas, Springfield, 1971.
32. Smith, G. et Beecher, H.: Amphetamine sulfate and athletic performance, I. Objective effects. *J. Am. Med. Assoc.*, **170**: 542, 1959.
33. Smith, G. et Beecher, H.: Amphetamine, secobarbital and athletic performance, II. Subjective evaluations of performance, mood states, and physical states. *J. Am. Med. Assoc.*, **172**: 1502, 1960.
34. Smith, G. et Beecher, H.: Amphetamine, secobarbital and athletic performance, III. Quantitative effects on judgment. *J. Am. Med. Assoc.*, **172**: 1623, (1960).
35. Williams, M.H.: *Drugs and athletic performance*. C.C. Thomas, Springfield, Ill., 1974.
36. Wong, E.E.: The non-medical use of drugs by athletes. Report to the Department of Public Health, City of Toronto, November 4, 1974.

UNE DIMENSION PARTICULIÈRE DE L'USAGE NON MÉDICAL DES DROGUES

II. UNE APPROCHE SYSTÉMATISÉE AU CONTRÔLE ANALYTIQUE DU DOPING

Michel BERTRAND, Robert DUGAL, Cambyse VAZIRI,
Gabriel SANCHEZ et Sam F. COOPER¹

Le contrôle analytique du doping est un problème qui revêt de multiples facettes. La constitution et l'organisation fonctionnelle d'un système de détection d'agents dopants permettent, tout d'abord, de contribuer à mettre en place des moyens de dissuasion. Cette fonction des laboratoires anti-doping a d'ailleurs été importante depuis une dizaine d'années puisque la proportion des athlètes trouvés coupables de doping est passée de 35% qu'elle était dans les années '60 à environ 5 ou 6%¹⁹. De plus, l'institution de contrôles permet d'établir des statistiques au niveau du degré d'utilisation des médicaments par les athlètes et contribue donc significativement à la définition d'interventions socio-politiques et de mesures éducatives susceptibles d'endiguer éventuellement le problème.

Comme toute science expérimentale dont certains volets semblent à première vue routiniers, le contrôle analytique du doping est une opération beaucoup plus difficile qu'on ne le croie généralement. Le nombre sans cesse grandissant de médicaments sujets aux abus (et dont plusieurs ne sont connus que dans des régions spécifiques du globe), la possibilité d'avoir à démontrer la présence d'un métabolite en cas de résultat positif (l'athlète peut prétendre que le médicament a été ajouté artificiellement à son urine après le prélèvement), les problèmes que font généralement surgir un résultat positif et la vitesse avec laquelle les résultats doivent être

livrés, sont autant de facteurs exigeant que la méthodologie analytique soit rapide, fiable, précise, reproductible, éprouvée et appuyée sur une technologie instrumentale avancée.

Les méthodes modernes de détection reposent en majorité sur l'utilisation de techniques chromatographiques. Des schémas de base intégrés ont été soumis par Cartoni et Cavalli⁵, en Italie, par Beckett et coll.², en Angleterre et par Boncour et coll.⁴ en France. Un résultat apparemment positif est, dans ces schèmes, confirmé par la synthèse de dérivés de la substance détectée et par la caractérisation chromatographique de ces dérivés. Une autre méthode largement utilisée est la mesure de l'indice de Kovats de la substance détectée.

Depuis la publication des schèmes originaux, de nombreuses tentatives de raffinement des procédés d'extraction et de dépistage ont été rapportés. Des contributions significatives ont été faites en particulier au niveau de l'élaboration de techniques de détection couvrant un spectre plus large de médicaments²² et au niveau de l'utilisation d'un détecteur chromatographique thermoionique sensible aux composés azotés¹¹. L'application relativement récente des ordinateurs au traitement des données de laboratoire permet, de plus, d'acquiescer, d'interpréter, d'entreposer et de rappeler l'information rapidement et efficacement.

Ce texte présente une approche systémasée de contrôle analytique du doping et illustre, à l'aide d'exemples pertinents, un certain nombre de principes essentiels dans la détection et l'identification

Laboratoire de pharmacocinétique clinique, Institut national de la recherche scientifique (Santé), Hôpital Saint-Jean-de-Dieu, Montréal, Québec, Canada.

¹ Institut national de la recherche scientifique (Santé), Hôpital Saint-Charles, Joliette, Québec, Canada.

des médicaments et de leurs métabolites dans les liquides biologiques. Les concepts décrits sont non seulement applicables au contrôle du doping des athlètes, mais à d'autres situations comme la toxicologie hospitalière d'urgence³ ou le contrôle analytique des toxicomanies¹.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Extraction

L'extraction des produits amphétaminiques éliminés inchangés dans l'urine est réalisée de la façon suivante. Dans un tube à centrifuger de 15 ml sont introduits successivement 5 ml d'urine, 0.5 ml de NH_4OH concentrée, 3 g de sulfate anhydre de sodium et 2 ml d'éther éthylique (distillé et déperoxydé sur CaH_2) contenant le standard interne (éthylamphétamine). L'éthylamphétamine a été choisi comme standard interne dans ces expériences à cause de sa similarité structurale avec les médicaments recherchés et parce qu'elle n'est pas commercialisée au Canada. L'échantillon est ensuite agité pendant 20 minutes (agitateur Eberbach à mouvement latéral) puis centrifugé à 600 g pendant une période de 5 minutes. Un ml de la phase étherée est transféré dans une bouteille contenant 0.1 g de sulfate de sodium anhydre. Cette bouteille est scellée puis soumise à l'analyse chromatographique.

L'extraction des métabolites hydroxylés et des substances excrétées partiellement ou complètement sous forme de conjugués glucuronidiques est réalisée de la façon suivante. Huit ml d'urine sont acidifiés avec 1 ml d' HCl 6N et hydrolysés pendant 30 minutes sur un bloc d'aluminium thermostatique maintenu à 100°C. La solution est refroidie et alcalinisée à pH 9.5 avec NH_4OH concentrée. On ajoute successivement 0.5 ml de butanol tertiaire, 2.5 ml d'éther éthylique et 5 g de sulfate de sodium anhydre. On extrait et centrifuge comme ci-haut, puis la phase organique est reprise et évaporée. Au résidu sont ajoutés 100 μl d'anhydride trifluoroacétique que l'on laisse réagir pour une période de 15 minutes. La solution est ensuite soumise à l'analyse chromatographique.

Systèmes chromatographiques

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse sont réalisées sur un appareil Perkin-Elmer (modèle 3920) équipé de détecteurs à ionisation de flamme (FID) et d'un détecteur thermoionique sensible aux composés azotés (N-FID). Les températures du port d'injection et du détecteur sont maintenues respectivement à 250° et 300°C. Plusieurs systèmes ont été utilisés.

Système I: Colonne spiralée de 6 pieds (verre), diamètre interne de 3 mm contenant 8% d'Apiezon-L et 0.7% d'Igéal sur chromosorb WHP 80/100 mesh lavé aux alcalins et traité au diméthylchlorosilane (Supelco). La température de la colonne est maintenue à 200°C pendant 2 minutes, puis programmée à raison de 16°C/minute jusqu'à 270°C. Cette température est maintenue pendant 4 minutes. Le débit du gaz vecteur (hélium) est de 30 ml/minute.

Système II: Colonne spiralée de 6 pieds (verre), diamètre interne de 3 mm contenant 3% d'OV-101 sur chromosorb W 80/100 mesh traité de la même façon que dans le système I. Les analyses sont réalisées en régime isotherme à 170°C. Le débit du gaz vecteur (hélium) est de 40 ml/minute.

Système III: Ce système est constitué de deux colonnes de 6 pieds (verre), diamètre interne de 3 mm, l'une contenant 3% d'OV-1 l'autre 3% d'OV-17 sur chromosorb W 80/100 mesh traitées comme précédemment, reliées à un port d'injection unique permettant l'injection simultanée sur les deux colonnes³. La température du système est maintenue à 100°C pendant 2 minutes, puis programmée à raison de 16°C/minute jusqu'à 250°C où elle est maintenue pendant 2 minutes. Le débit du gaz vecteur (hélium) est de 40 ml/minute.

Dans tous les systèmes, le détecteur FID opère avec un débit d'hydrogène de 40 ml/minute et d'air de 450 ml/minute, pendant que les mêmes débits au détecteur N-FID sont respectivement de 6 ml/minute et de 95 ml/minute. Les chromatogrammes sont tracés sur un enregistreur à double canal.

Caractérisation des indices de Kovats

Pour ces mesures, on ajoute un mélange de deux paraffines choisies de telle façon que leur temps de rétention dans le système chromatographique I se situe de part et d'autre du pic de la substance d'intérêt.

Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC/MS).

Les échantillons sont analysés sur un spectromètre de masse de type dodécapolaire (Hewlett-Packard, modèle 5982) relié à un chromatographe en phase gazeuse (Hewlett-Packard, modèle 5711). La colonne du chromatographe est constituée de UCW 982 à 3% sur chromosorb W 80/100 mesh et soumise au cycle de programmation suivant: 100°C pendant 2 minutes, suivi d'une rampe de 160°C/minute jusqu'à 260°C. L'interface (GC/MS) est constitué d'un séparateur à membrane programmé à la même tem-

pérature que la colonne chromatographique. Les conditions d'opération sont les suivantes: énergie des électrons ionisants: 70 électrons-volts; température de la source d'ionisation: 180°C; vitesse de balayage répétitif: 162.5 unités de masse atomique (a.m.u.)/seconde. Le système GC/MS est relié à un système informatisé (Hewlett-Packard, modèle 5933A) facilitant l'acquisition et l'interprétation des données.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le détecteur thermoionique sensible aux composés azotés présente, sur les autres détecteurs chromatographiques, des avantages relevant à la fois de la spécificité et de la sélectivité^{11, 17}. L'analyse chromatographique avec ce détecteur permet de minimiser les manipulations au niveau de l'extraction des bases organiques des liquides biologiques. Dans un schème d'extraction conventionnel, il est généralement nécessaire de purifier l'échantillon par le jeu des pH et de concentrer un extrait de façon à avoir une lecture quantifiable. Dans une extraction simple à pH fortement alcalin, plusieurs constituants urinaires naturels sont également extraits, ce qui produit des chromatogrammes dont les interférences sont souvent objectionnelles. De plus, une extraction simple est rarement quantitative pour un groupe de substances. Le détecteur thermoionique N-FID permet de pallier à ce double inconvénient. La Fig. 1 illustre ces principes. Le tracé supérieur est un chromatogramme de l'éthylamphétamine sur détecteur FID alors que le tracé inférieur représente le chromatogramme de la même substance sur détecteur N-FID, en utilisant le système chromatographique C. Quantitativement, on voit une discrimination supérieure à 5000 du pic du solvant et une augmentation considérable de la sensibilité du pic de l'éthylamphétamine (voir conditions sous la Fig. 1), une meilleure forme du pic et un meilleur dégagement de ce pic par rapport à celui du solvant. La limite de sensibilité (0.1 µg/ml d'urine ou 0.1 ng/µl) est nettement inférieure aux concentrations urinaires usuelles après une dose pharmacologique d'amphétaminique. Cette méthode, utilisée sans les modifications mentionnées plus haut, a été utilisée avec succès dans le contrôle du doping dans les compétitions sportives¹⁰.

La Fig. 2 illustre la séparation de six amphétaminiques ayant une concentration identique et celle de deux alcanes. La réponse du détecteur thermoionique N-FID, en terme de surface (coulombs/sec./g), est à peu près la même pour toutes les substances amphétaminiques, indiquant une sensibilité équivalente. Elle est, par ailleurs, d'environ 200 fois moindre vis-à-vis les alcanes. La faible sensibilité

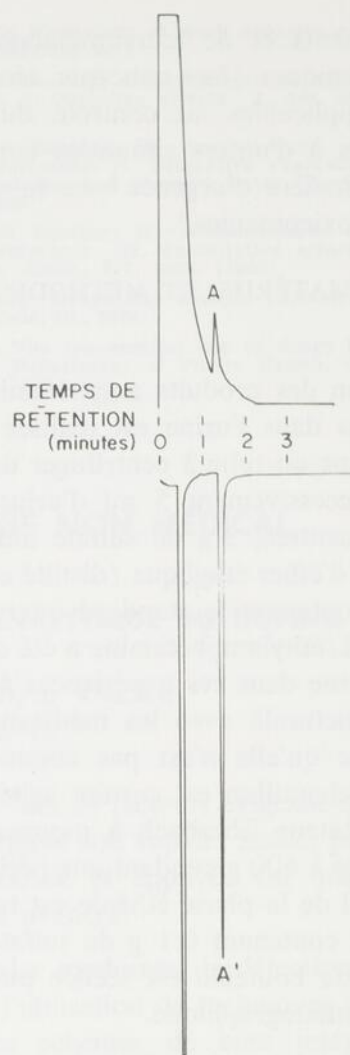


Fig. 1 — Chromatogramme de l'éthylamphétamine dans le système II. Partie supérieure (A): atténuation 320, sur colonne OV-1 détecteur FID. Partie inférieure (A'): atténuation 1280, sur colonne OV-17, détecteur N-FID.

des composés ne comportant pas un atome d'azote permet donc à ce système de donner des lectures pour les substances aminées en présence de concentrations relativement fortes de contaminants non azotés. On voit une résolution excellente, dans une période très courte (6 minutes), de tous les constituants de ce mélange. La combinaison de méthodes connues^{10, 22} à un cycle de programmation de température rapide et de colonnes chromatographiques moins chargées, permet, avec un standard interne approprié et un système informatisé d'intégration, de dépister avec précision et efficacité la présence de médicaments volatiles dans les urines ou autres liquides biologiques et d'en déterminer la concentration. Par division de l'effluent de la colonne en deux parties égales vers les deux détecteurs (FID et N-FID), il est de plus possible de maximiser les avantages respectifs des deux modes de détection et de déterminer les deux facteurs de réponses respectifs d'une même substance par deux types de détection, ce qui devient une constante valable pour fins d'identification³.

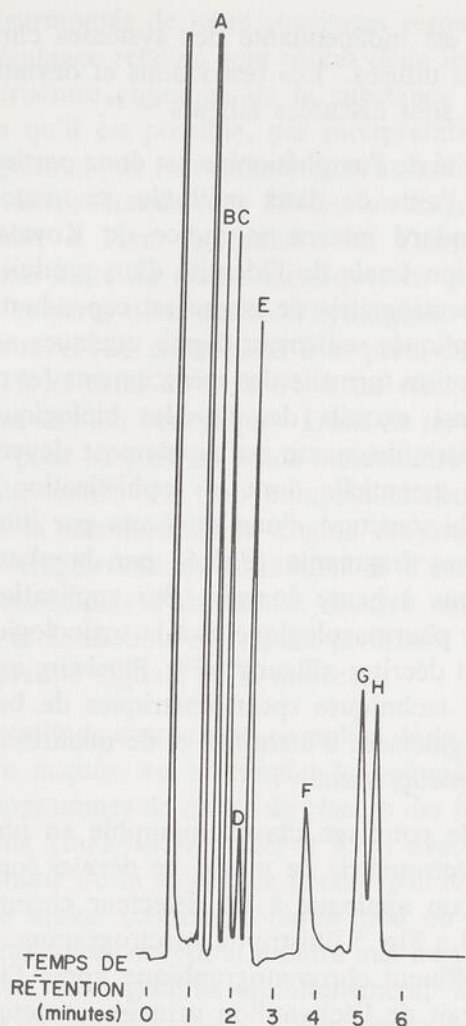


Fig. 2 — Chromatogramme illustrant l'efficacité du système I (avec le détecteur N-FID). A = $C_{11}H_{24}$, B = amphétamine, C = méthamphétamine, D = éthylamphétamine (standard interne), E = $C_{13}H_{28}$, F = éphédrine, G = phendimétrazine, H = phendimétrazine.

La Fig. 3 représente le chromatogramme d'un extrait urinaire d'un échantillon inconnu, auquel un standard interne (l'éthylamphétamine) a été ajouté, dans le système chromatographique I. Le temps de rétention du pic A et le temps de rétention relatif à l'éthylamphétamine correspondent tous deux à des valeurs déterminées par calibration préalable et correspondent à l'amphétamine. Le troisième pic (C) ne correspond à aucune valeur de la calibration et doit être identifié par d'autres moyens. On remarque, en particulier, que le tracé est pratiquement dénué d'interférences et que l'analyse, de l'extraction à l'identification probable de l'amphétamine, dure au total un peu plus de 30 minutes. Par conséquent, une étape unique d'extraction suivie de l'analyse chromatographique avec détection N-FID permet de détecter des bases aminées nettement et rapidement.

La présence probable de l'amphétamine peut être confirmée par une variété de moyens, autant chromatographiques que spectrométriques. L'indice de

Kovats (I_k) permet d'établir l'équivalent d'un temps de rétention absolu comme si la substance était un alcane. Cette valeur absolue se calcule d'après l'équation suivante:

$$I_k = 200 \left\{ \frac{\text{Log } T_x - \text{Log } T_n}{\text{Log } T_{n+2} - \text{Log } T_n} \right\} + 100n \quad (1)$$

où T_x , T_n et T_{n+2} représentent respectivement, dans un système chromatographique donné, le temps de rétention de l'inconnu, le temps de rétention d'un alcane $\{C_nH_{(2n+2)}\}$ contenant n carbones et le temps de rétention d'un deuxième alcane contenant 2 atomes de carbone de plus. Les alcanes sont choisis de façon à ce que leur temps d'éluion se situe de part et d'autre de celui de la substance inconnue. D'après la calibration de la Fig. 2, les pics A et E correspondant aux hydrocarbures C_{11} et C_{13} limitent les pics (B et D) correspondant probablement à l'amphétamine et au standard interne. Cette calibration permet également de prédire que le temps de rétention de C_{15} se situera immédiatement après le pic de la Fig. 3, ce qui permettra éventuellement de mesurer l'indice de Kovats de la substance qui y cor-

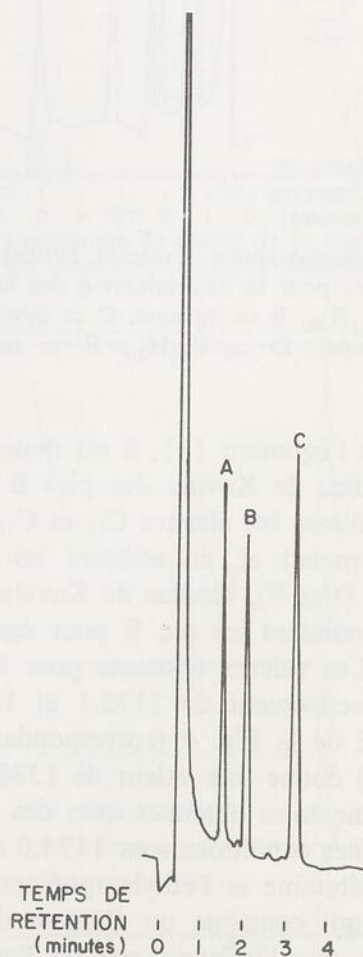


Fig. 3 — Chromatogramme d'un extrait urinaire inconnu. A et C = produits inconnus, B = éthylamphétamine (standard interne).

respond. Ainsi, la Fig. 4 représente un chromatogramme du même extrait illustré à la Fig. 3 mais auquel les hydrocarbures C_{11} , C_{13} et C_{15} ont été ajoutés.

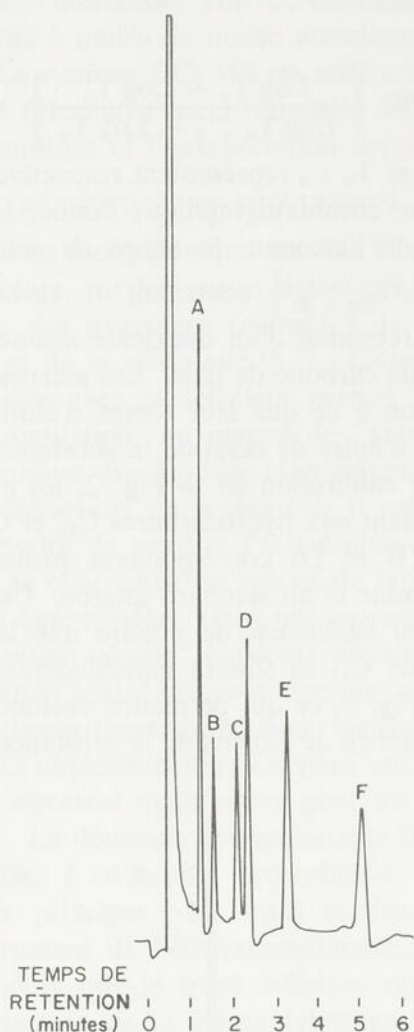


Fig. 4 — Chromatogramme illustrant l'utilisation d'hydrocarbures saturés pour la détermination des indices de Kovats. A = $C_{11}H_{24}$, B = inconnu, C = éthylamphétamine (standard interne), D = $C_{13}H_{28}$, E = inconnu, F = $C_{15}H_{32}$.

En appliquant l'équation (1), il est donc possible de calculer l'indice de Kovats des pics B et C de la Fig. 4 en utilisant les alcanes C_{11} et C_{13} (pics A et D respectivement) et, en utilisant les alcanes C_{13} et C_{15} (pics D et F), l'indice de Kovats de la substance correspondant au pic E peut également être déterminé. Les valeurs obtenues pour les pics B et C sont respectivement de 1172.1 et 1266.5, alors que le pic E de la Fig. 4 (correspondant au pic C de la Fig. 3) donne une valeur de 1388.1. Les valeurs expérimentales obtenues avec des standards et dans les mêmes conditions sont 1174.0 et de 1266.5 pour l'amphétamine et l'éthylamphétamine respectivement, ce qui constitue un élément de confirmation de plus que l'inconnu soit de l'amphétamine. La valeur de l'indice de Kovats est une constante physico-chimique pour un produit donné et, théori-

quement, est indépendante des systèmes chromatographiques utilisés. Les restrictions et déviations de la théorie sont discutées ailleurs^{12, 18}.

L'identité de l'amphétamine est donc partiellement établie à l'aide de deux méthodes chromatographiques: standard interne et indice de Kovats. Une confirmation finale de l'identité d'un produit inconnu par spectrométrie de masse est cependant nécessaire. Appliquée seulement depuis quelques années à l'identification formelle des médicaments (et de leurs métabolites) extraits des liquides biologiques⁸, la spectrométrie de masse est rapidement devenue une technique essentielle dont la sophistication permet d'établir la structure d'une molécule par interprétation de ses fragments générés par bombardement électronique à haute énergie. Ses applications à la recherche pharmacologique et à la toxicologie analytique sont décrites ailleurs^{16, 20}. Plusieurs améliorations aux techniques spectrométriques de base permettent également d'identifier et de quantifier au niveau du picogramme¹³.

Dans le couplage chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse, ce dernier fonctionne d'une façon analogue à un détecteur chromatographique. La Fig. 5 illustre un spectrogramme de masse de l'effluent chromatographique après l'injection d'un extrait de l'échantillon urinaire contenant présumément de l'amphétamine. La nature des frag-

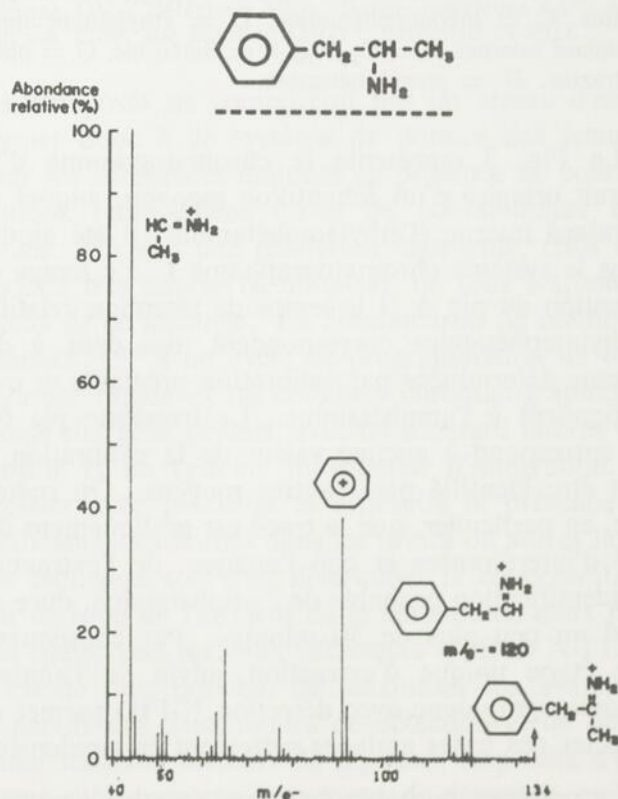


Fig. 5 — Spectrogramme de masse d'un effluent chromatographique contenant présumément de l'amphétamine et structures des fragments ioniques les plus importants.

ments (surmontés de leurs structures respectives) et leur abondance relative sont toutes deux indicatrices de la structure chimique de la substance inconnue de sorte qu'il est possible, par interprétation de ce spectrogramme, de reconstituer la structure de la molécule. Ainsi, l'ion de m/e 134 est un fragment correspondant à l'ion moléculaire de l'amphétamine moins une unité de masse atomique, ce qui correspond à la perte d'un atome d'hydrogène. Le fragment de m/e 120 correspond à la perte du groupement CH_3 et celui de m/e 91 à un réarrangement structural de l'ion benzylique. L'ion de m/e 44 correspond pour sa part au poids moléculaire de l'amphétamine moins 91 (ion complémentaire) et caractérise la structure de la chaîne éthylamine. Ce type de fragmentation, additionné à d'autres fragments secondaires d'abondance relative moins forte et dont la formation est moins favorisée, constitue une empreinte digitale de la molécule.

Une certitude encore plus complète de la structure peut être acquise en examinant la coïncidence des chromatogrammes de masse de chacun des fragments principaux (m/e 44, 91, 120 et 134) avec le chromatogramme de la substance générée par le spectromètre de masse (courant ionique total ou TI). La Fig. 6 illustre ce concept et montre que les fragments principaux sont générés simultanément, au temps d'élution de l'amphétamine. L'émergence des quatre

fragments en correspondance avec le pic de l'amphétamine confirme donc la possibilité, acquise précédemment et partiellement par chromatographie, que la substance analysée est effectivement de l'amphétamine.

D'autres principes sont illustrés par les Fig. 7 et 8. La Fig. 7 présente le spectrogramme de masse de la méthamphétamine, un médicament qui ne diffère de l'amphétamine que par la présence d'un

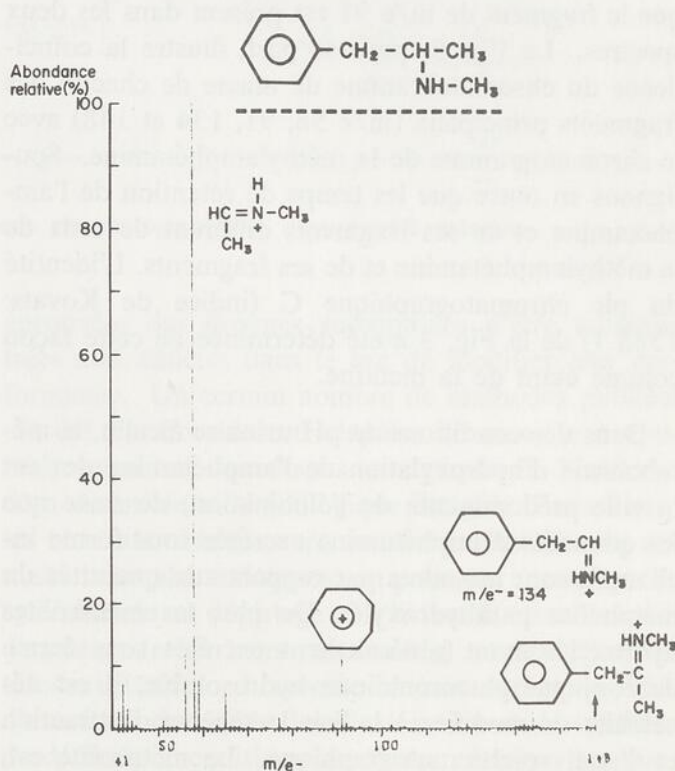


Fig. 7 — Spectrogramme de masse de la méthamphétamine et structures des fragments ioniques principaux.

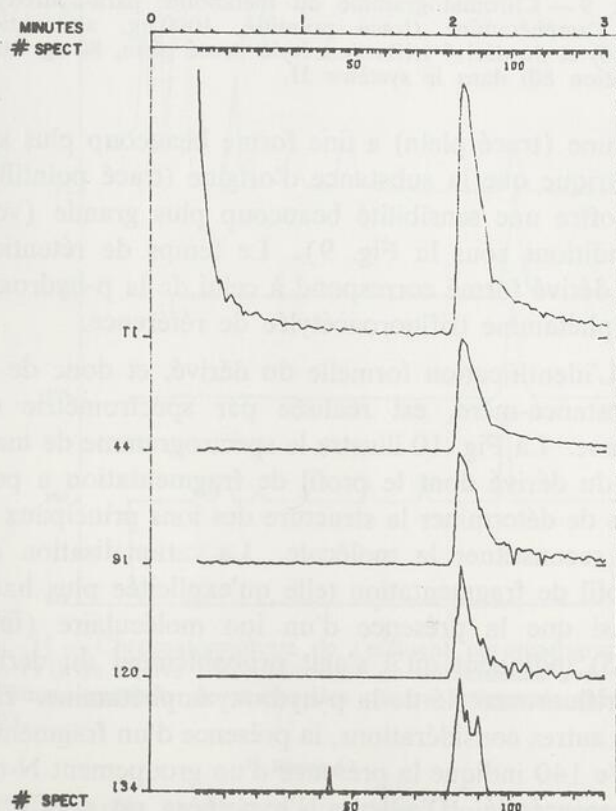


Fig. 6 — Chromatogramme de l'effluent chromatographique (TI) en coïncidence avec les chromatogrammes de masse des quatre fragments principaux de l'amphétamine.

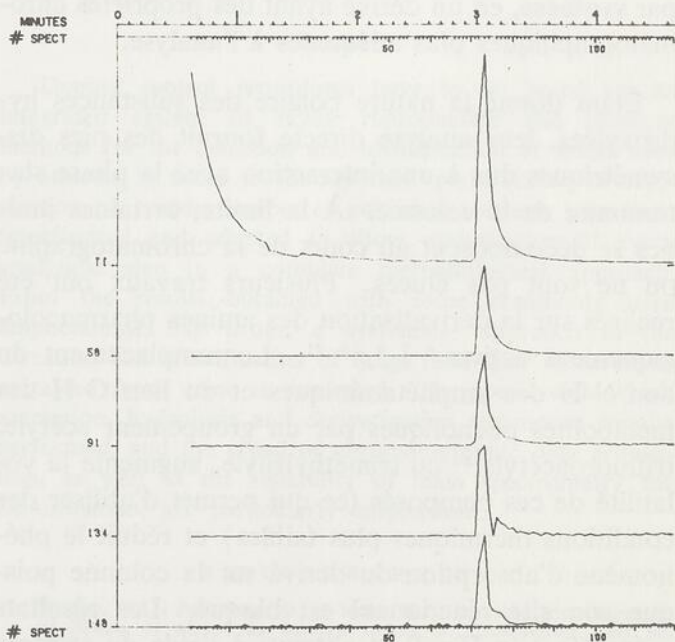


Fig. 8 — Chromatogramme de l'effluent chromatographique (TI) de la méthamphétamine et chromatogramme de masse des quatre fragments principaux de la méthamphétamine.

groupement méthyle ($-\text{CH}_3$) sur l'azote terminal de la chaîne alkylamine. Par conséquent, les ions azotés résultant du processus de fragmentation seront décalés de 14 unités de masse atomiques par rapport aux fragments analogues de l'amphétamine, alors que les ions résultant de la partie de la molécule non affectée par la substitution méthylrique demeureront les mêmes. Ainsi, au fragment de m/e 44 de l'amphétamine correspond un fragment de m/e 58 dans le spectre de la méthylamphétamine, alors que le fragment de m/e 91 est présent dans les deux spectres. La Fig. 8, pour sa part, illustre la coïncidence du chromatogramme de masse de chacun des fragments principaux (m/e 58, 91, 134 et 148) avec le chromatogramme de la méthylamphétamine. Soulignons en outre que les temps de rétention de l'amphétamine et de ses fragments diffèrent de ceux de la méthylamphétamine et de ses fragments. L'identité du pic chromatographique C (indice de Kovats: 1388.1) de la Fig. 3 a été déterminée de cette façon comme étant de la nicotine.

Dans des conditions de pH urinaire alcalin, le métabolisme d'hydroxylation de l'amphétamine devient la voie prédominante de l'élimination, de sorte que les quantités d'amphétamine excrétée sous forme inchangée sont moindres par rapport aux quantités du métabolite parahydroxylé. De plus les métabolites hydroxylés étant généralement excrétés sous forme de conjugué glucuronidique hydrosoluble, il est nécessaire de modifier à la fois le schème d'extraction et d'analyse chromatographique. Le métabolite est, ainsi, régénéré par hydrolyse acide, extrait à un pH compatible avec sa nature phénolique et transformé, par synthèse, en un dérivé ayant des propriétés chromatographiques plus adéquates à l'analyse.

Étant donné la nature polaire des substances hydroxylées, leur analyse directe fournit des pics dissymétriques dus à une interaction avec la phase stationnaire de la colonne. À la limite, certaines amines se décomposent au cours de la chromatographie ou ne sont pas éluées. Plusieurs travaux ont été réalisés sur la dérivatisation des amines pharmacologiquement actives^{6, 7, 9, 15, 21}. Le remplacement du lien N-H des amphétaminiques et du lien O-H des métabolites phénoliques par un groupement acétyle, trifluoroacétyle¹⁴ ou triméthylsilyle, augmente la volatilité de ces composés (ce qui permet d'utiliser des conditions thermiques plus faibles) et réduit le phénomène d'absorption du dérivé sur la colonne puisque son site réactionnel est bloqué. Les résultats présentés à la Fig. 9 et obtenus à l'aide du système chromatographique II, illustrent ces considérations. Le dérivé trifluoroacétyle de la para-hydroxyamphé-

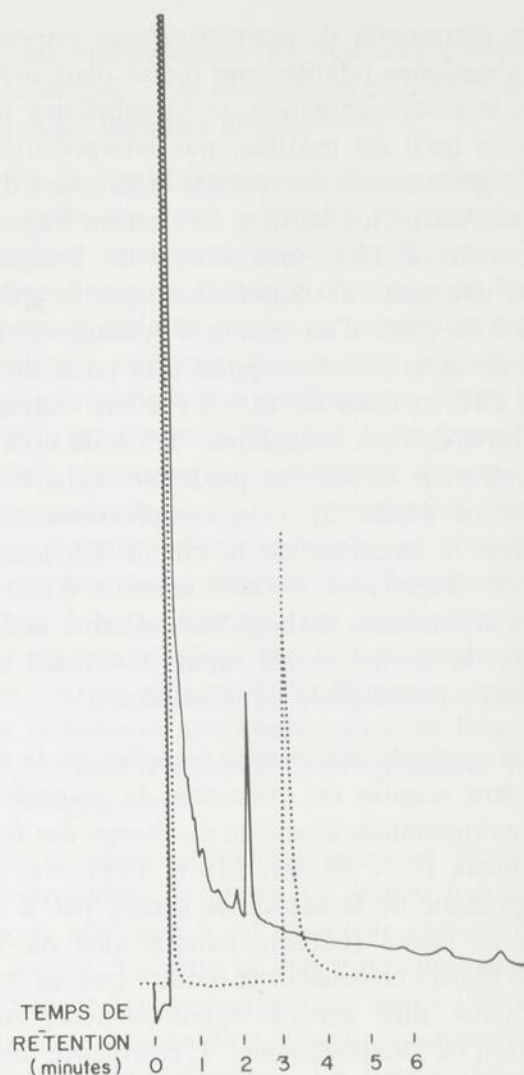


Fig. 9 — Chromatogramme du métabolite para-hydroxylé de l'amphétamine (tracé pointillé, 1000 ng, atténuation 1280) et du dérivé trifluoroacétyle (tracé plein, 80 ng, atténuation 80) dans le système II.

tamine (tracé plein) a une forme beaucoup plus symétrique que la substance d'origine (tracé pointillé) et offre une sensibilité beaucoup plus grande (voir conditions sous la Fig. 9). Le temps de rétention du dérivé formé correspond à celui de la p-hydroxyamphétamine trifluoroacétyle de référence.

L'identification formelle du dérivé, et donc de la substance-mère, est réalisée par spectrométrie de masse. La Fig. 10 illustre le spectrogramme de masse du dérivé dont le profil de fragmentation a permis de déterminer la structure des ions principaux et de reconstituer la molécule. La rationalisation du profil de fragmentation telle qu'explicitée plus haut, ainsi que la présence d'un ion moléculaire (m/e 343) indiquent qu'il s'agit probablement du dérivé ditrifluoroacétyle de la p-hydroxyamphétamine. Entre autres considérations, la présence d'un fragment à m/e 140 indique la présence d'un groupement N-trifluoroacétyle. D'ailleurs, l'hypothèse est confirmée par la présence d'un ion de forte intensité à m/e 230 correspondant à la masse moléculaire moins 113, ce

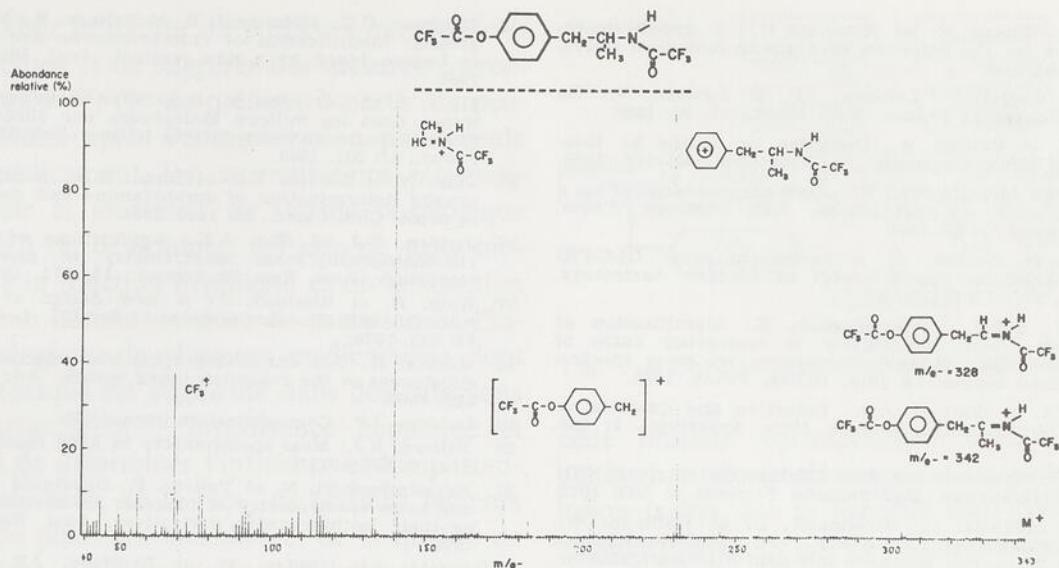


Fig. 10 — Spectrogramme de masse de l'effluent chromatographique d'un extrait urinaire traité par l'acide trifluoroacétique.

qui équivaut à la perte d'un groupement $\text{CF}_3 - \text{CO}_2$. La Fig. 11 démontre la coïncidence des fragments majeurs (m/e 140, 203, 328 et 343) avec le pic chromatographique du dérivé, ce qui en confirme l'identité. On note qu'au seul temps de rétention du dérivé coïncident les temps de rétention de tous ses fragments importants.

éprouvées des drogues susceptibles d'être administrées aux athlètes dans le but de modifier leur performance. Un certain nombre de méthodes publiées ont été transformées et adaptées de manière à optimiser chacune des étapes analytiques à l'intérieur d'un ensemble méthodologique intégré. En utilisant les résultats obtenus avec un certain nombre de stimulants amphétaminiques, on présente une approche systématisée au dépistage et à l'identification des médicaments (et de leurs métabolites) extraits d'échantillons urinaires. L'accent est mis sur la rapidité d'excrétion des méthodes d'extraction et de synthèse de dérivés, d'acquisition et d'interprétation des données chromatographiques, et sur la fiabilité des techniques spectrométriques d'identification.

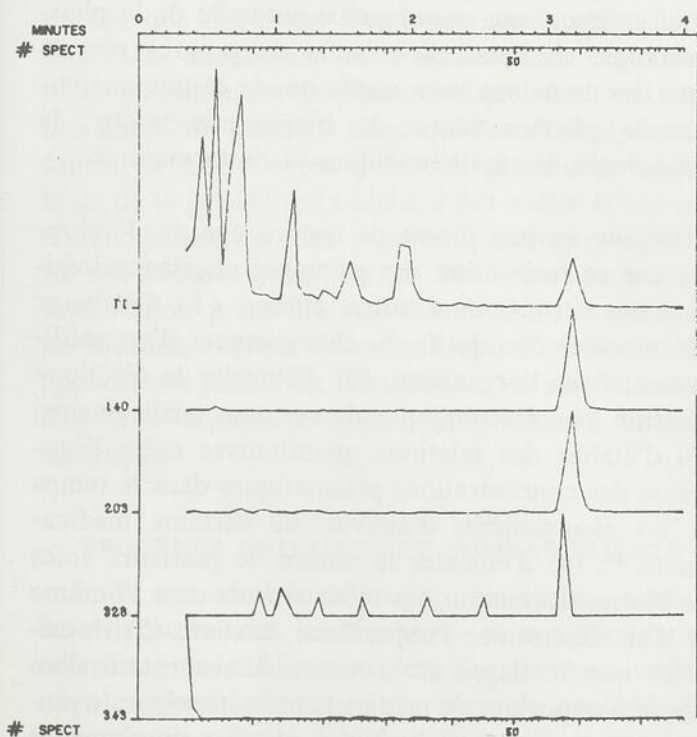


Fig. 11 — Chromatogramme de l'effluent chromatographique (TI) du dérivé trifluoroacétylé en coïncidence avec les chromatogrammes de masse des quatre fragments principaux.

Résumé

Le contrôle analytique du doping doit être constitué d'un ensemble articulé et intégré de techniques de détection et d'identification rapides, efficaces et

Summary

Doping control procedures have to be based on an integrated system of rapid, reproducible and efficient methods for the detection and identification of drugs used by athletes in order to modify their performance in competition. A certain number of published methods have been transformed and adapted to allow optimization of every analytical step in a complete methodological approach. From the results obtained with some commonly used amphetamine like drugs, a systematic approach to the detection and identification of drugs (and their metabolites) extracted from urine is presented. The speed with which extraction, hydrolysis and derivatization techniques can be performed, and the speed of chromatographic data acquisition, as well as the reliability of mass spectrometry for identification, are particularly emphasized.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bastos, M.L., Jukofsky, D. et Mule, S.J.: Routine identification of drugs of abuse in human urine. *J. Chromatog.*, 81: 93, 1973.
2. Beckett, A.H., Tucker, G.T. et Moffatt, A.C.: Routine detection and identification in urine of stimulants and other drugs, some of which may be used to modify performance in sport. *J. Pharm. Pharmacol.*, 19: 273, 1967.

3. Bertrand, M., Dugal, R. et Sanchez, G.: A gas-chromatographic system for the detection of drugs in biological fluids, résultats non publiés.
4. Boncour, R., Lebbé, J., Lafarge, J.P. et Laplace, M.: Le contrôle antidoping en France. *Méd. Sport.*, **42**: 39, 1968.
5. Cartoni, G.P. et Cavalli, A.: Detection of doping by thin-layer and gas chromatography. *J. Chromatog.*, **37**: 158, 1968.
6. Cho, A.K.: The identification of p-hydroxyphentermine as a urinary metabolite of phentermine. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **7**: 67, 1974.
7. Cimbura, G. et Kofoed, J.: A review of some GLC-FID derivation techniques found useful in forensic toxicology. *J. Chromatog. Sci.*, **12**: 261, 1974.
8. Costello, C.E., Sakai, T. et Biemann, K.: Identification of drugs in body fluids, particularly in emergency cases of acute poisoning. 26th Annual Conference on mass spectrometry and allied topics, 4-9 juin, Dallas, Texas, 1972.
9. Danielson, T.J. et Boulton, A.A.: Detection and quantitative analysis of amphetamine. *Biomed. Mass. Spectrom.*, **1**: 159, 1974.
10. Donike, M.: Erfahrungen mit dem Stickstoffdetektor (N-FID) bei der Dopingkontrolle. *Medizinische Technik*, **4**: 153, 1972.
11. Donike, M., Jaenicke, L., Stratmann, D. et Hollman, W.: Gaschromatographischer Nachweis von Stickstoffhaltigen Pharmaka in Wassrigen Lösungen mit dem Stickstoffdetektor. *J. Chromatog.*, **52**: 237, 1970.
12. Ettre, L.S.: The Kovats retention index system. *Anal. Chem.*, **36**: 31A, 1964.
13. Hammar, C.G., Holmstedt, B. et Ryhage, R.: Mass fragmentography: Identification of chlorpromazine and its metabolites in human blood by a new method. *Anal. Biochem.*, **25**: 532, 1968.
14. Hirtz, J. et Gérardin, A.: Séparation et dosage des amphétamines dans les milieux biologiques par chromatographie en phase gazeuse de leurs dérivés trifluoroacétylés. *Ann. Pharm. Franç.*, **27**: 581, 1969.
15. Jain, N.C., Sneath, T.C. et Budd, R.D.: Rapid gas-chromatography determination of amphetamine and methamphetamine in urine. *Clin. Chem.*, **20**: 1460, 1974.
16. Jenden, D.J. et Cho, A.K.: Applications of integrated gas chromatography/mass spectrometry in pharmacology and toxicology. *Ann. Rev. Pharmacol.*, **13**: 371, 1973.
17. Kolb, B. et Bischoff, J.: A new design of a thermoionic nitrogen and phosphorus detector for GC. *J. Chromatog. Sci.*, **12**: 625, 1974.
18. Kovats, E.: Gas chromatographic characterization of organic substances in the retention index system. *Adv. Chromatog.*, **1**: 229, 1965.
19. Lafarge, J.P.: Communication personnelle.
20. Millard, B.J.: Mass spectrometry in drug research. *Adv. Drug Res.*, **6**: 157, 1971.
21. Narasimhachari, N. et Vouros, P.: Gas-liquid chromatography and mass spectrometry of biogenic amines and amphetamines as their isothiocyanate derivatives. *Anal. Biochem.*, **45**: 154, 1972.
22. Steele, J.N., Bolan, M. et Eyolfson, J.K.: An improved method for detection of some stimulants, antihistamines and local anesthetics in urine from athletes. *Can. J. Pharm. Sci.*, **5**: 107, 1970.

L'APPLICATION DES PRINCIPES DE LA PHARMACOCINÉTIQUE CLINIQUE À L'AJUSTEMENT DE LA POSOLOGIE DES MÉDICAMENTS

Robert DUGAL et Michel BERTRAND

Définie comme étant la formulation de modèles mathématiques établissant le profil intégré des phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) des médicaments en re-

lation avec le début, l'intensité et la durée de l'action pharmacologique chez l'homme, la pharmacocinétique clinique est une discipline relativement récente. Tout en étant une excoissance naturelle de la pharmacologie clinique, elle résulte de progrès récents dans des domaines aussi variés que la chimie analytique, la physico-chimie, la biopharmaceutique, la physiologie, les mathématiques et l'informatique.

Laboratoire de pharmacocinétique clinique, Institut national de la recherche scientifique (Santé), Hôpital Saint-Jean-de-Dieu, Montréal, Québec, Canada.

Liste des abréviations

A.D.M.E.:	absorption, distribution, métabolisme et élimination
C_p :	concentration plasmatique
$(\bar{C}_p)_{\infty}$:	concentration plasmatique moyenne à l'équilibre distributif en régime continu
D:	dose
e:	base des logarithmes naturels
F:	fraction de la dose absorbée
K_a :	constante mixte d'absorption et de distribution (t^{-1})
K_e :	constante d'élimination (ordre premier) plasmatique (t^{-1})
K_{ij} :	constante de transfert du compartiment i au compartiment j
ln:	logarithme naturel (base e)
Q_i :	quantité de médicament présenté dans le compartiment i à l'importe quel moment
Q_0 :	quantité initiale (ou dose)
SSC:	surface ou intégrale de la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps
t:	temps
$t_{1/2}$:	demi-vie biologique (t)
t_{max} :	temps auquel la concentration maximale est atteinte
τ :	intervalle posologique
V_d :	volume de distribution

Depuis un peu moins de quinze ans, le développement et l'utilisation des principes pharmacocinétiques ont permis, entre autres choses, (1) d'élaborer des modèles descriptifs du cheminement d'un médicament dans l'organisme, (2) d'élucider la cinétique d'action pharmacologique de certains médicaments, (3) d'établir des relations quantitatives entre l'évolution des concentrations plasmatiques dans le temps et les changements d'activité de certains médicaments³³, (4) d'élucider la nature de plusieurs voies de biotransformation des médicaments chez l'homme et d'en déterminer l'importance relative, (5) de révéler que le degré et la vitesse d'absorption d'un nombre important de médicaments dépendent de plusieurs facteurs physiologiques, physico-chimiques et technologiques³⁵, (6) de déterminer l'influence du degré et de la vitesse d'absorption sur la cinétique des procédés qui lui sont conséquents²², (7) de définir la nature de plusieurs interactions médicamenteuses⁹, d'en prédire les implications cliniques possibles et d'établir des régimes posologiques permettant d'en contrôler ou d'en minimiser les conséquen-

ces, (8) d'établir la nature de plusieurs intoxications médicamenteuses et de suggérer des mesures correctives appropriées²⁸, (9) de prédire, à partir du profil ADME établi après l'administration d'une seule dose d'un médicament, les concentrations plasmatiques minimale et maximale en régime posologique continu¹, (10) de déterminer, à l'aide de tests biochimiques de la fonction hépatique et de la fonction rénale, la dose initiale, la dose de maintien et l'intervalle posologique de plusieurs médicaments dont le potentiel toxique est augmenté dans des situations cliniques particulières²⁷ (insuffisance hépatique et rénale), (11) de déterminer l'influence et l'importance de l'âge, du sexe, de la race, de certains facteurs génétiques, de plusieurs maladies et de la qualité de l'environnement sur la cinétique d'élimination d'un certain nombre de médicaments³², (12) et enfin de définir les intervalles de concentrations plasmatiques désirables de plusieurs médicaments¹⁶.

Ces recherches ont eu comme conséquence la réalisation d'un nombre important de concepts thérapeutiques et, en particulier, celui que la relation entre la concentration plasmatique d'un médicament et l'intensité de son effet est nettement meilleure que la relation entre la dose exprimée en termes absolus et l'effet^{3, 16, 24, 33, 35}. Parallèlement, la réalisation du fait que des doses identiques administrées à des intervalles identiques ne donnaient des concentrations plasmatiques satisfaisantes que chez un nombre limité de patients alors qu'elles étaient insuffisantes ou trop élevées dans une proportion importante de la population traitée, a fait naître le concept d'individualisation des régimes posologiques basée sur des mesures quantitatives. Nous nous proposons, sans vouloir prétendre être exhaustifs, d'examiner la justification clinique de ce concept, d'en donner les applications possibles, d'en définir les restrictions et d'analyser certains exemples choisis parmi les psychotropes.

PHARMACOCINÉTIQUE, PROCÉDÉS UNITAIRES ET COMPARTIMENTS

Entre son administration par voie orale — voie à laquelle nous nous limiterons — et son élimination complète, un médicament est soumis consécutivement et simultanément à une série de procédés interactifs qui relèvent à la fois de sa nature physique et chimique³⁵, et des obstacles physiologiques (différences de pH des régions de l'organisme, barrières membranaires, etc.) qu'il rencontre durant sa progression. Cet ensemble de procédés est schématisé à la Fig. 1. Chacun de ces procédés peut être considéré comme une entité dissociable du reste et est conséquemment appelé « unitaire ». À chaque pro-

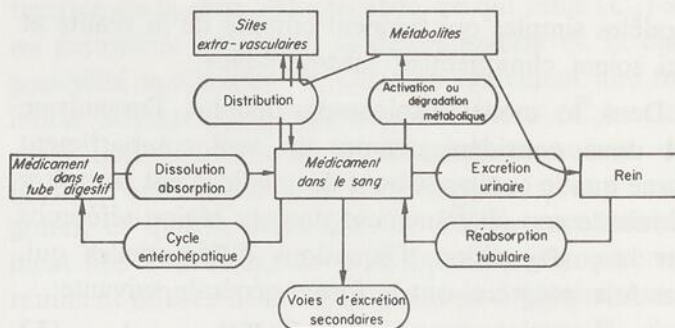


Fig. 1 — Cheminement d'un médicament dans l'organisme.

cédu unitaire correspondent deux compartiments auxquels sont associés un ou deux paramètres d'évolution (selon que le procédé est réversible ou irréversible) désignés par des constantes de vitesse K , et des paramètres volumétriques (volume de distribution ou de répartition). Un modèle pharmacocinétique approprié à une situation donnée peut être construit à partir d'un ou plusieurs de ces procédés, dont la cinétique est généralement d'ordre premier.

La visualisation de l'organisme sous la forme d'une série de compartiments reliés les uns aux autres, et où les transferts de localisation subissent le même traitement que des transformations chimiques, est une abstraction mathématique souvent obscure à certains cliniciens ou apparaît à d'autres comme une simplification grossière. Cela provient du fait qu'on a tendance à confondre la notion pharmacocinétique d'un compartiment avec la réalité anatomique ou physiologique où, à la limite, chaque cellule de l'organisme pourrait être considérée comme un compartiment défini. Un médicament subit un cheminement complexe où les transferts régionaux sont en échange dynamique constant. Si l'on impose la restriction, dans la définition d'un compartiment, que les changements de concentrations dans une région de l'organisme sont immédiatement reflétés par des changements proportionnels dans une région-référence (le plasma), la cinétique d'évolution du médicament peut être décrite à partir du comportement du médicament dans le plasma. Cette hypothèse, largement vérifiée par l'expérience, donne lieu au concept de modèle unicompartimental d'analyse pharmacocinétique, une abstraction rendue nécessaire pour plusieurs raisons. La complexité du système illustré à la Fig. 1, et qui ne tient compte que de l'évolution macroscopique du médicament, rend en premier lieu une interprétation mathématique utile à des applications cliniques une tâche très difficile sinon impossible. De plus, comme les régions d'échantillonnage sont, chez l'homme, limitées aux liquides biologiques accessibles sans traumatisme, soit les urines et le sang, il est impératif de définir des

modèles simples qui tiennent compte de la réalité et qui soient cliniquement interprétables.

Dans le modèle unicompartimental, l'organisme est donc considéré comme un seul compartiment parce que le comportement du médicament peut être déduit de son cheminement dans la région-référence par la juxtaposition d'équations différentielles qui, une fois intégrées, ont la forme générale suivante:

$$Q_i = Q_0 e^{-K_{ij}t} \quad (1)$$

où Q_i représente la quantité de médicament présente dans le compartiment i au temps t , Q_0 est la quantité initiale (ou la dose) et K_{ij} , la constante de vitesse de disparition de la quantité considérée du compartiment i vers un autre compartiment j . Cette conceptualisation est illustrée à la Fig. 2. La partie

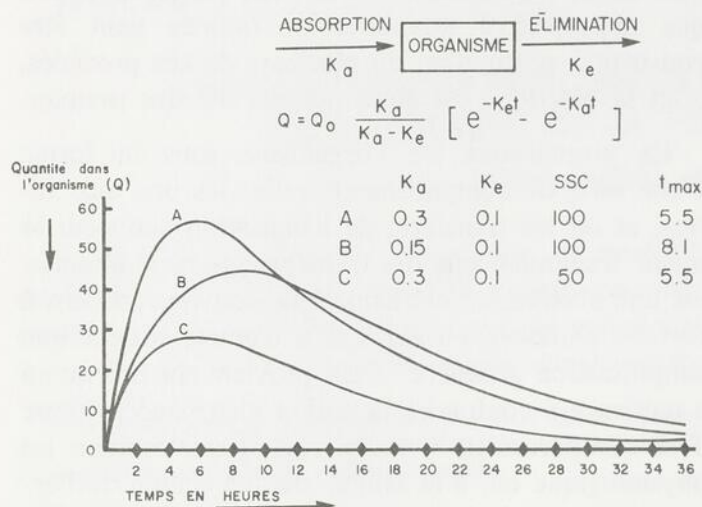


Fig. 2 — Le modèle unicompartimental de l'absorption, de la distribution et de l'élimination des médicaments. Q : quantité au temps t , Q_0 : quantité initiale (ou dose), K_a : constante d'absorption et de distribution (hr^{-1}), K_e : constante d'élimination (hr^{-1}), SSC: surface sous la courbe des quantités en fonction du temps de zéro à l'infini, t_{max} : temps auquel la concentration maximale est atteinte. Les surfaces sont exprimées en pourcentage relatif.

supérieure donne le modèle le plus simple susceptible de décrire l'administration d'un médicament par toute voie autre que la voie intraveineuse, et l'équation décrit les changements de quantités Q présentes dans l'organisme en fonction du temps t à l'aide de la différence entre deux exponentielles, la première décrivant l'absorption et la distribution et la deuxième l'élimination. La constante K_a est une constante mixte d'absorption et de distribution alors que K_e est la constante d'élimination et représente la fraction de médicament éliminée au temps t par toutes les voies d'excrétion. Ces valeurs peuvent être aisément dérivées par des techniques graphiques.

La même équation peut être exprimée en termes de concentration dans la région-référence (le plasma)

en divisant les quantités Q par un volume V_d , le volume de distribution:

$$C_p = \left[\frac{Q_0}{V_d} \right] \left[\frac{K_a}{K_a - K_e} \right] \left[e^{-K_e t} - e^{-K_a t} \right] \quad (2)$$

où C_p représente la concentration du médicament dans le plasma. Les autres symboles ont été définis plus haut. Le volume apparent de distribution V_d est donc une constante permettant d'établir une proportionnalité entre la concentration C_p à un moment donné et la quantité Q présente au même moment dans l'organisme. Ce volume n'a aucune réalité physiologique. Les courbes A, B et C illustrent le profil général du cheminement du médicament dans l'organisme en fonction de modifications du degré et de la vitesse d'absorption. L'intégrale (SSC) de l'équation (2) de l'administration (temps 0) à l'élimination complète (temps infini) est un indice du degré d'absorption du médicament et constitue, en particulier, le paramètre le plus utilisé dans les études comparatives de disponibilité physiologique. Le temps où la concentration maximale est obtenue (t_{max}) peut être mathématiquement dérivé de l'équation (2) et est donné par l'équation (3):

$$t_{max} = \left[\frac{1}{K_e - K_a} \right] \ln \left[\frac{K_e}{K_a} \right] \quad (3)$$

On note en particulier que ce temps ne dépend que des constantes de vitesse respective et est par conséquent indépendant de la dose administrée. La demi-vie $t_{1/2}$ de ce médicament peut être obtenue à partir de l'équation (4):

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e} \quad (4)$$

C'est sur la valeur de la demi-vie et l'utilisation du modèle unicompartimental qu'est généralement basé l'ajustement posologique individuel des médicaments⁴. La demi-vie est un concept dont on abuse couramment sans réaliser les implications inhérentes à sa définition ni toutes les influences qui peuvent en modifier la valeur. Comme toute constante biologique dérivée d'une interprétation cinétique, son utilisation repose sur des hypothèses dont il faut être conscient. Soulignons enfin que le produit de la constante K_e et du volume apparent de distribution V_d constitue la définition pharmacocinétique de la clearance totale.

Quand plusieurs doses de dimension égale D sont administrées à des intervalles posologiques réguliers (τ) égaux à la demi-vie, le cheminement du médi-

cament dans le plasma présente un profil analogue à celui qui est illustré à la Fig. 3. L'état apparent d'équilibre distributif ("pseudo steady-state equilibrium") est atteint après un certain nombre de doses

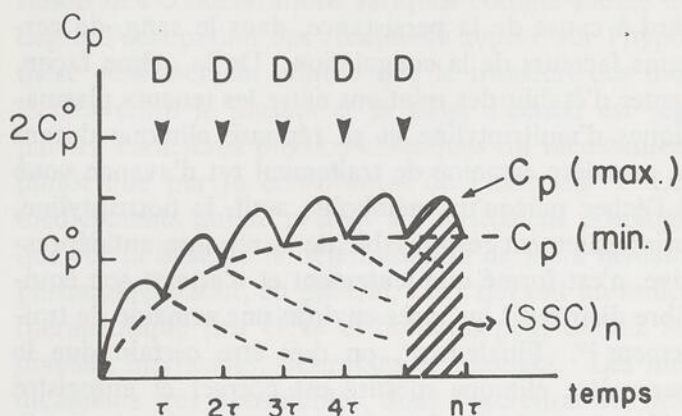


Fig. 3 — Profil plasmatique d'un médicament administré par voie orale à des doses D égales à des intervalles égaux à la demi-vie biologique. $(C_p)_{min}$: concentration minimale, $(C_p)_{max}$: concentration maximale, C_p^0 : concentration théorique qui aurait été atteinte si l'équilibre distributif avait été instantané $(SSC)_n$: intégrale de la courbe après la n ème dose. Cette valeur est théoriquement égale à la surface totale obtenue après une seule dose.

et tend vers un plateau autour duquel il y a des variations dont le maximum et le minimum sont symbolisés respectivement par $(C_p)_{max}$ et $(C_p)_{min}$. Des expressions exactes peuvent être dérivées pour ces valeurs¹⁰. La concentration moyenne à l'équilibre distributif $(\bar{C}_p)_\infty$ est dépendante à la fois de la clearance $(K_e V_d)$, de la fraction F de la dose D absorbée, et de l'intervalle posologique (τ) selon l'équation suivante:

$$(\bar{C}_p)_\infty = \frac{F \cdot D}{K_e V_d \tau} = 1.44 \frac{F \cdot D \cdot t^{1/2}}{V_d \tau} \quad (5)$$

Comme l'intégrale $(SSC)_n$ des concentrations à l'intérieur d'un intervalle posologique, après l'administration de n doses, est donnée par l'équation suivante:

$$(SSC)_n = \frac{F \cdot D}{K_e \cdot V_d} \quad (6)$$

il s'ensuit que la concentration moyenne à l'équilibre distributif en régime posologique continu est donnée²⁴ par:

$$(\bar{C}_p)_\infty = \frac{(SSC)_n}{\tau} \quad (7)$$

Les équations (5), (6) et (7) sont révélatrices d'un certain nombre de concepts importants. Ainsi, on note une proportionnalité directe entre $(\bar{C}_p)_\infty$ et la

fraction de la dose FD absorbée, ce qui rend $(\bar{C}_p)_\infty$ un paramètre utile dans la détermination de la disponibilité systémique³⁵. On note également une relation inversement proportionnelle entre $(\bar{C}_p)_\infty$ et τ ce qui signifie que les fluctuations autour de $(\bar{C}_p)_\infty$ seront d'autant plus grandes que τ sera grand, et que la dimension de $(\bar{C}_p)_\infty$ est intimement liée à la valeur de τ . L'équation (5) est couramment utilisée dans l'ajustement posologique, entre autres, des antibiotiques aminoglycosidiques²⁶, des cardiotoniques de type digitalique¹⁵, des antiépileptiques²¹ et des anxiolytiques³¹. Soulignons enfin que l'utilisation rationnelle de ces équations dans l'ajustement des doses et de leur fréquence d'administration est soumise à la restriction importante que non pas un seul mais plusieurs échantillons sanguins soient prélevés durant un intervalle posologique²⁴.

CONDITIONS DE VALIDITÉ DE LA MESURE DES NIVEAUX PLASMATIQUES DES MÉDICAMENTS

L'intérêt que les pharmacocinéticiens manifestent à l'égard de la mesure des niveaux plasmatiques ou sériques des médicaments comme indice de l'activité pharmacologique et de guide à l'ajustement posologique n'a probablement d'égal que l'hésitation avec laquelle les cliniciens accueillent ce type d'entreprise. Cela provient du fait que l'on a trop souvent simplifié les problèmes, ignoré les complexités et tiré trop rapidement des conclusions universelles à partir d'expériences incomplètes ou simplement mal conçues et réalisées¹¹. La détermination d'une concentration plasmatique n'a, en soi, ni plus ni moins de valeur qu'une impression clinique. Toutes deux doivent s'appuyer sur des connaissances qui elles-mêmes reposent sur un nombre considérable de concepts et sur des hypothèses dont il est essentiel de réaliser les limitations. Les situations dans lesquelles la surveillance pharmacocinétique de la posologie peut être utile et apporter des éléments nouveaux à la thérapeutique sont à l'heure actuelle suffisamment bien connues pour permettre de dégager un certain nombre de principes généraux d'application.

On reconnaît de plus en plus que les variations entre la dose absolue d'un médicament et l'intensité de l'effet clinique sont principalement dues à l'obtention de concentrations sériques très variables plutôt qu'à des différences d'intensité de l'effet reliées à une même concentration¹⁶. Pour plusieurs médicaments, une dose identique résulte dans l'obtention, chez différents patients, de concentrations sériques variant de plusieurs ordres de grandeur. Pour le penfluridol, par exemple, un neuroleptique à longue action de la série des diphénylbutylpipéridines, la concentration plasmatique à l'équilibre distributif dif-

fère, chez un groupe de patients, de 200 à 300% pour une dose absolue identique, mais est directement proportionnelle à la dose exprimée en mg par mètre de surface corporelle⁷. La seule correction par la surface corporelle élimine donc, dans ce cas, la plus grande source de variation des concentrations plasmatiques alors que dans d'autres cas, notamment la nortriptyline¹, une telle correction est insuffisante à expliquer des variations encore plus grandes.

Les variations souvent énormes que l'on observe dans les concentrations plasmatiques sont dues à une pléiade de facteurs. La disponibilité physiologique d'un médicament³⁵, et les facteurs qui l'influencent²², la distribution dans les fluides de l'organisme³³, la fixation tissulaire³⁶, la vitesse et le degré de biotransformation³² et l'administration concomitante d'autres médicaments⁹ sont parmi les facteurs les plus déterminants. De plus, ces facteurs sont soumis à des variations qui relèvent du bagage génétique de l'individu, de la qualité de l'environnement et de l'état de santé relatif au moment de l'administration du médicament. Enfin, la demi-vie de plusieurs médicaments couramment utilisés, parmi lesquels la diphenylhydantoïne, la bishydroxycoumarine et l'acide acétylsalicylique, augmente proportionnellement à l'augmentation de leurs concentrations sériques^{16, 29}.

Pour utiliser une concentration plasmatique comme guide thérapeutique, il est donc nécessaire, tout d'abord, que des relations précises aient été établies, dans des études cliniques contrôlées, entre les niveaux plasmatiques ou sériques à l'équilibre et les composantes multiples de la réponse clinique, y inclus les effets secondaires³. Cela suppose une série de conditions. Il est évidemment essentiel que les données cliniques enregistrées aient été indicatives de l'effet du médicament, qu'elles aient été enregistrées adéquatement et soumises à une analyse statistique conforme au plan de l'expérience. Le protocole cinétique doit avoir été élaboré en fonction du profil du médicament, et les méthodes analytiques suffisamment sensibles et spécifiques pour doser le médicament et ses métabolites²⁵. Si, par exemple, l'action d'un médicament est due à ses métabolites, il n'y a pas d'intérêt à mesurer son niveau plasmatique mais plutôt celui de ses métabolites actifs. Corollairement, si les métabolites sont inactifs, une méthode analytique dont le degré de spécificité n'est pas suffisant pour discriminer la substance-mère de ses métabolites donnera invariablement des résultats inutilisables. De la même façon, si le protocole cinétique n'est pas dressé adéquatement, on peut trouver des relations là où il n'y en a pas et pas de relation

là où il y en a. Par exemple, des niveaux sanguins des anticoagulants coumariniques très élevés peuvent être obtenus après l'administration mais l'effet pharmacologique, la prolongation du temps de prothrombine, n'est décelable que plusieurs heures plus tard à cause de la persistance, dans le sang, de certains facteurs de la coagulation. De la même façon, tenter d'établir des relations entre les teneurs plasmatiques d'amitriptyline et sa réponse clinique durant la première semaine de traitement est d'avance voué à l'échec puisqu'un métabolite actif, la nortriptyline, principalement responsable de la réponse antidépressive, n'est formé que lentement et n'atteint son équilibre distributif qu'après environ une semaine de traitement¹². Finalement, on doit être certain que le paramètre clinique mesuré est correct et enregistré adéquatement. Il n'y a pas, par exemple, de corrélation entre les niveaux de warfarine plasmatique et l'activité anticoagulante mesurée par le temps de prothrombine mais une relation excellente existe avec la vitesse de synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la présence de vitamine K¹⁶.

Mesurer des teneurs plasmatiques n'est pas utile pour tous les médicaments. Certains médicaments, comme la réserpine, les inhibiteurs de la cholinestérase et les inhibiteurs de la monoamine oxydase continuent de manifester leur action (parce qu'ils sont fortement liés au récepteur) longtemps après être disparus de la circulation. De plus, les deux derniers types de médicament doivent, dans la phase initiale d'administration, s'accumuler lentement au niveau du récepteur avant qu'une réponse quantifiable se manifeste. Par conséquent, une condition essentielle de l'établissement de relations entre la réponse pharmacologique et les niveaux plasmatiques est que le médicament présent au récepteur soit en équilibre dynamique constant avec la concentration libre de médicament dans le plasma, de sorte que des changements d'activité (ou de concentration au récepteur) soient reflétés proportionnellement par des changements de teneur plasmatique. Cela est généralement vrai à l'équilibre distributif^{3, 16, 24, 33}. On propose souvent l'objection que le rapport entre la concentration plasmatique et les concentrations tissulaires de certains médicaments fortement liposolubles invalide toute tentative de relation entre la concentration plasmatique et le degré d'occupation des récepteurs. Cette objection est injustifiée pour plusieurs raisons. D'abord, à l'équilibre distributif, la concentration plasmatique est en équilibre avec la concentration au récepteur et la concentration inactivée par fixation tissulaire à des sites autres que les récepteurs. Même si des changements se produisent à ces sites, ils ne sont généralement pas suffisamment grands pour

modifier la signification de la mesure plasmatique ¹⁶. En fait, il est possible qu'il y ait généralement une meilleure relation entre la concentration plasmatique et la concentration tissulaire totale. De plus, l'utilisation des concentrations sériques comme indice du degré d'occupation des récepteurs repose sur l'hypothèse généralement admise que le transfert des molécules entre le plasma et le siège d'action est régi par les caractères physico-chimiques du médicament plutôt que par la constitution de l'individu ³⁰. Les médicaments qui se prêtent à l'ajustement posologique sur la base de la détermination de leurs niveaux plasmatiques sont, en général, ceux qui ont un indice thérapeutique peu élevé et dont on peut définir les niveaux inefficaces, désirables et toxiques. Les médicaments très liposolubles, dont l'excrétion est intimement liée à la vitesse de métabolisme individuel, et qui pour une dose donnée, produisent un éventail très large de niveaux plasmatiques chez des sujets différents, sont les plus aptes à bénéficier d'un traitement pharmacocinétique. Ce genre de mesure est également utile pour les médicaments chez lesquels la distinction clinique entre dosage normal et surdosage est difficile ou impossible à faire. Pour les médicaments éliminés presque entièrement par filtration glomérulaire, de telles mesures sont nécessaires chez les patients en insuffisance rénale ²⁶.

On a déterminé, pour un certain nombre de médicaments, les intervalles de concentrations plasmatiques à l'intérieur desquels la réponse clinique est adéquate pour la majorité de la population traitée. Ces médicaments et leurs intervalles suivent: digitoxine (14-30 µg/litre), digoxine (0.9-2.0 µg/litre), diphenylhydantoïne 10-20 (mg/litre), lidocaïne (1.5-4.0 mg/litre), lithium (0.5-1.3 mEq/litre), nortriptyline (50-140 µg/litre), quinidine (2-5 mg/litre) et les salicylates (150-300 mg/litre). D'autres concentrations sont énumérées ailleurs ^{25, 33, 34}. Il est cependant important de noter que ces intervalles ne sont pas des absolus et que l'interprétation correcte d'une concentration plasmatique est un processus diagnostique délicat. Ainsi, l'effet d'une concentration considérée comme thérapeutique peut se révéler toxique chez certains patients. Par exemple, la digoxine, même à des niveaux variant de 0.9 à 2.0 µg/litre, est toxique en situation hypokalémique ou hypercalcémique. Corollairement, une concentration normale de warfarine peut se révéler inefficace à traiter des sujets dont la diète est riche en vitamine K. Et enfin, l'administration d'un deuxième médicament peut modifier la pharmacocinétique d'un médicament d'une façon appréciable et modifier ainsi l'intensité de l'action du premier ¹³.

On réalise, depuis fort peu de temps d'ailleurs, que l'administration concomitante de deux ou plusieurs médicaments est potentiellement créatrice d'une interaction. Diverses revues de la question ^{6, 9, 13, 28} font état de beaucoup d'interactions dont les données sont quelquefois spectaculaires. Cependant, la signification pharmacologique et les implications cliniques des interactions sont souvent obscures. Plusieurs interactions médicamenteuses se révèlent, selon toutes apparences, cliniquement insignifiantes ²⁸. Certaines, au contraire, sont dangereuses et peuvent être fatales. D'autres, enfin, sont nettement bénéfiques. Le problème devient plus complexe si l'on songe que certaines combinaisons sont bénéfiques en certaines circonstances et déconseillées dans d'autres ¹³.

Les interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique sont susceptibles de modifier un ou plusieurs paramètres reliés au début de l'action pharmacologique, à son intensité et à sa durée. Si l'on admet une relation entre l'activité et la concentration plasmatique d'un médicament — elle-même en équilibre dynamique avec la quantité présente au récepteur — toute altération de la concentration libre de ce médicament par administration d'un deuxième est susceptible de modifier le profil pharmacocinétique sans parler des effets de l'action pharmacologique propre de cette deuxième substance sur la réponse du premier. Le Tableau I donne une

TABLEAU I
MÉCANISME DES INTERACTIONS
PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ L'HOMME

-
- 1 — Interactions au niveau de l'absorption gastro-intestinale
 - a) Augmentation ou diminution de la vitesse d'absorption
 - b) Augmentation ou diminution du degré d'absorption
 - 2 — Interactions au niveau de l'élimination
 - a) Élimination par métabolisme
 - i) stimulation du métabolisme: induction enzymatique
 - ii) inhibition du métabolisme
 - b) Épuration rénale
 - i) augmentation ou diminution du pH urinaire
 - ii) compétition pour les mécanismes de sécrétion tubulaire
 - c) Augmentation ou diminution de la vidange biliaire
 - 3 — Interactions au niveau de la répartition tissulaire
 - a) Extension ou diminution du volume de distribution
 - b) Fixation tissulaire des médicaments lipophiliques
 - c) Modification de la fixation aux protéines par déplacement compétitif
 - 4 — Interactions au niveau du siège d'action
 - a) Compétition de deux médicaments pour un même site
 - b) Altération du récepteur
-

description sommaire des interactions pharmacocinétiques chez l'homme. Nous nous attacherons plus particulièrement aux interactions médicamenteuses relevant de la modification du métabolisme.

Ce n'est qu'au cours de la dernière décade que l'on a démontré que la durée et l'intensité d'action de plusieurs médicaments étaient soumises à l'activité des enzymes métaboliques localisées — pour la plus grande part — dans le réticulum endoplasmique de la cellule hépatique. Ces enzymes oxydent, réduisent et conjuguent, par de nombreuses voies, des médicaments appartenant à des classes différentes. Les produits de transformation qui résultent de ces réactions biologiques sont généralement, mais pas toujours, plus polaires que le composé qui a été administré et deviennent ainsi plus manipulables par l'appareil rénal (physiologiquement conçu et équipé pour excréter les substances hydrosolubles). L'activité pharmacologique des métabolites est aussi, en général, réduite bien qu'elle puisse être plus grande que celle de la substance-mère.

Un nombre considérable de médicaments couramment utilisés (les barbituriques, le méprobamate, la glutéthimide, certains analgésiques et certains anxiolytiques) peuvent accélérer la synthèse des protéines constituantes des enzymes du métabolisme⁶. Ce phénomène, appelé induction enzymatique, accélère le métabolisme de ces substances à mesure que se poursuit le traitement et celui de certains autres médicaments administrés concomitamment. Si le métabolisme est le principal facteur impliqué dans l'élimination d'un médicament, un inducteur diminue la demi-vie ($t_{1/2}$) de ce médicament et sa concentration à l'équilibre distributif $(\bar{C}_p)_\infty$, ce qui nécessite soit un ajustement de la dose (D) dans le sens d'une augmentation ou de l'intervalle posologique (τ) dans le sens d'une diminution, conformément à l'équation (5), pour maintenir $(\bar{C}_p)_\infty$. D'autres médicaments, au contraire, inhibent leur propre métabolisme ou celui de certaines substances administrées simultanément par une variété de mécanismes (inhibition compétitive ou non compétitive, interférence avec la synthèse des protéines) ce qui exige des corrections de D et de τ compatibles avec l'augmentation de la demi-vie $t_{1/2}$ et conséquemment de $(\bar{C}_p)_\infty$. Quelques interactions sont illustrées au Tableau II.

Un exemple de l'influence de l'administration d'un deuxième médicament sur le profil d'élimination ($t_{1/2}$) et la concentration plasmatique à l'équilibre $(\bar{C}_p)_\infty$ est illustré à la Fig. 4. Dans une première phase de cette étude pilote¹², on a administré de l'amitriptyline (150 mg/jour) pendant 10 jours (phase I). Ce traitement a été interrompu puis recom-

mencé dix jours plus tard (phase II) en y associant du diazépam (30 mg/jour). On note une nette augmentation de $(\bar{C}_p)_\infty$ et de la décroissance plasmatique de l'amitriptyline en présence de diazépam, ce qui indique une modification de la demi-vie ($t_{1/2}$) ou du volume de distribution (V_d) ou des deux. Des travaux se poursuivent pour déterminer la pertinence clinique de cette interaction.

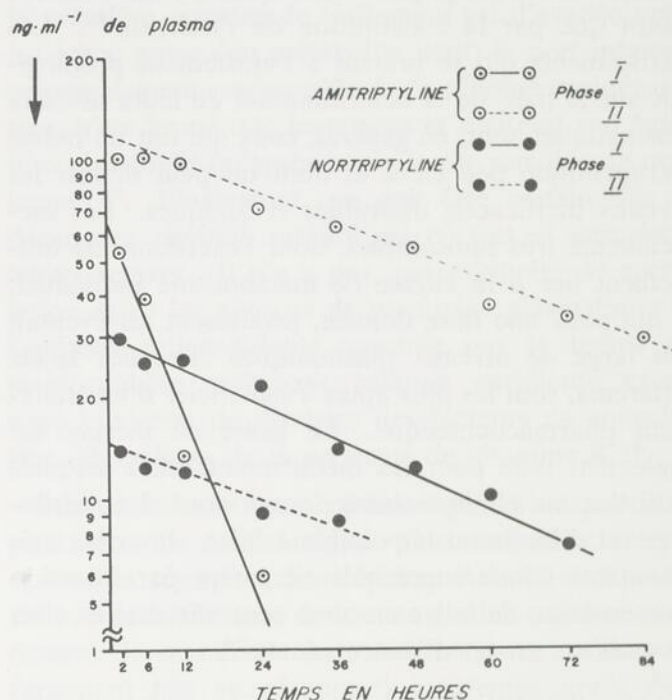


Fig. 4 — Interaction pharmacocinétique du Diazépam et de l'Amitriptyline administrés concomitamment chez un patient psychiatrique. Phase I: absence de Diazépam; phase II: présence de Diazépam. Voir texte pour explications.

Cet ensemble de considérations n'illustre peut-être pas ce qu'est la pharmacocinétique clinique, mais indique clairement ce qu'elle n'est pas. La demande de dosages de médicaments dans les liquides biologiques et les résultats qui y sont conséquents ne sont que des exercices inutiles et futiles s'ils ne sont pas réalisés dans un contexte consultatif approprié où l'ensemble des problèmes est analysé par une équipe multidisciplinaire.

MESURES PLASMATIQUES DES PSYCHOTROPES

La surveillance thérapeutique des anti-épileptiques par la mesure des teneurs plasmatiques est un des exemples les plus manifestes des bénéfices que l'on peut retirer du contrôle pharmacocinétique de la posologie. Les données accumulées depuis environ vingt ans indiquent qu'il existe des relations prévisibles entre les teneurs plasmatiques et l'intensité de l'action²¹. D'une façon très générale, le degré de contrôle des convulsions augmente avec des augmentations de concentrations. Le niveau auquel les convulsions sont bien contrôlées varie selon les patients,

TABLEAU II

QUELQUES INTERACTIONS MÉTABOLIQUES IMPORTANTES

Médicaments	réaction	avec	mécanisme
Antihistaminiques	antagonisent	stéroïdes	induction enzymatique
Furazolidone	potentialise	sédatifs antidépresseurs	inhibition enzymatique
Griséofulvine	antagonise est inhibée par	anticoagulants oraux Phénobarbital	induction enzymatique
Mercaptopurine	potentialise	Allopurinol	inhibition enzymatique
Sympathomimétiques	potentialisent	IMAO	inhibition enzymatique
Anticoagulants oraux	inhibés par potentialisent	sédatifs Griséofulvine Sulfamidés Diphénylhydantoïne	induction enzymatique inhibition enzymatique
Salicylates et Antipyrétiques	inhibés par	Phénobarbital	induction enzymatique
Narcotiques	potentialisés	IMAO	inhibition enzymatique
Phénylbutazone	antagonise	Stéroïdes	induction enzymatique
Oxypenbutazone	potentialisée	Méthandrostérolone	inhibition enzymatique
Diphénylhydantoïne	potentialisé	Anticoagulants oraux	inhibition enzymatique
Antidépresseurs et IMAO	potentialisent	Narcotiques, phéno- thiazines, barbituriques Anorexigènes, Imipra- miniques	inhibition enzymatique inhibition enzymatique
Méprobamate	antagonise	lui-même	induction enzymatique
Barbituriques Glutéthimide	antagonisent	analgésiques, antcoa- gulants, Griséofulvine, DPH, Méprobamate, Stéroïdes	induction enzymatique
Contraceptifs oraux	inhibés	Phénobarbital	induction enzymatique

mais des intervalles de concentrations ont été définis dans lesquels la majorité des patients répondent adéquatement. Les variations ont été attribuées à des différences individuelles dans l'intensité et la nature des convulsions. De plus, comme l'intensité des crises varie, chez un même patient, en fonction du temps, le « niveau thérapeutique » d'un anti-épileptique est une constante applicable à un seul individu, dans des circonstances définies.

La mesure des teneurs plasmatiques est cependant utile pour vérifier si le patient est fidèle à sa médication, pour confirmer ou infirmer un diagnostic d'intoxication et pour déterminer l'ordre de grandeur d'un changement posologique puisqu'il est maintenant acquis que chaque mg/kg de diphénylhydantoïne produit des niveaux sanguins constants de l'ordre de 1 à 3 $\mu\text{g/ml}$ ²². Par conséquent, une dose de 300 mg (5 mg/kg chez un individu de 60 kg) produit des teneurs plasmatiques variant entre 4 et 18 $\mu\text{g/ml}$ (moyenne 10 $\mu\text{g/ml}$). Des niveaux stables sont atteints entre 5 et 15 jours après le début

du traitement (ou un changement de posologie). Des niveaux trop élevés ou trop bas peuvent être attribuables, selon le cas, au fait que le patient ne suit pas le traitement qu'on lui a prescrit, ou à un métabolisme lent ou à une interaction pharmacocinétique insoupçonnée²⁰, ou enfin à une faible fixation aux protéines plasmatiques (particulièrement chez les patients urémiques). À des niveaux supérieurs à 20 $\mu\text{g/ml}$, le premier signe d'intoxication est le nystagmus. Près de 30 $\mu\text{g/ml}$, on note généralement de l'ataxie, alors qu'à environ 40 $\mu\text{g/ml}$ — concentration généralement considérée comme toxique — on observe de la somnolence et une toxicité centrale. On a même prétendu qu'il est possible d'estimer la concentration plasmatique de diphénylhydantoïne à 5% près en déterminant l'importance du nystagmus²¹.

Soulignons que la dose quotidienne de diphénylhydantoïne peut être administrée en une seule fois plutôt qu'en doses divisées. La diphénylhydantoïne est une substance très peu soluble dans les fluides

gastriques et par conséquent est lentement absorbée. D'autre part, sa demi-vie est fort longue. Ces deux conditions font que les niveaux plasmatiques de ce médicament sont, sur une période de 24 heures, relativement constants. Le phénobarbital est également un médicament qui peut être administré une fois par jour. Ses caractéristiques d'absorption sont meilleures que celles de la diphénylhydantoïne de sorte qu'une concentration maximale est généralement atteinte deux heures après administration (ce qui indique qu'il est nécessaire d'administrer la dose quotidienne le soir). De plus, la demi-vie du phénobarbital varie de 3 à 5 jours, ce qui implique que des niveaux adéquats sont maintenus pendant au moins 24 heures. Comme le phénobarbital est un puissant inducteur enzymatique, son administration continue résulte dans l'accélération de son métabolisme et dans la diminution progressive de ses niveaux sériques à l'équilibre, ce qui nécessite généralement une augmentation de la dose. Il est important d'être conscient de ce phénomène dans un traitement diphénylhydantoïne/phénobarbital, d'autant plus que la diphénylhydantoïne est, comme le phénobarbital, un inducteur enzymatique.

Un autre domaine où des travaux récents permettent d'entrevoir éventuellement l'application des principes pharmacocinétiques à l'ajustement posologique est celui des antidépresseurs tricycliques. Au contraire du lithium, dont la pharmacocinétique a été aisément élucidée, principalement à cause du fait qu'il n'est pas métabolisé et que des méthodes relativement simples de détermination quantitative sont disponibles dans tout milieu hospitalier d'importance, la pharmacologie clinique des antidépresseurs tricycliques est fort complexe, comme celle d'à peu près tous les psychotropes. Des différences considérables entre les espèces animales existent, par exemple, dans le métabolisme de l'imipramine, ce qui rend les tentatives d'extrapolation de l'animal à l'homme non seulement difficiles, mais hasardeuses³⁰. De plus, les antidépresseurs tricycliques dont la chaîne extracyclique est terminée par un azote tertiaire donnent un éventail de métabolites dont certains (les métabolites monodéméthylés) sont aussi actifs que la substance-mère mais possèdent une activité qualitativement différente et d'autres sont plus ou moins actifs (les dérivés hydroxylés et bidéméthylés). Beaucoup de travaux ont été réalisés pour élucider la pharmacocinétique de ces substances, et plus particulièrement celle de la nortriptyline^{1, 2, 17}.

La nortriptyline semble être rapidement et presque complètement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal (si elle est administrée à l'état de matière

pulvérisée, sans adjuvants pharmaceutiques)¹. Elle est fixée aux protéines plasmatiques dans une proportion de 90%, une fraction qui est relativement constante entre les individus et sur l'éventail usuel des concentrations. Sa demi-vie est de l'ordre de 30 à 40 heures¹, alors que celle de l'amitriptyline est légèrement plus longue⁵. Incidemment, la réalisation de ce simple fait a modifié la prescription de plusieurs cliniciens. Puisque la demi-vie est très longue, il est inutile de diviser les doses quotidiennes. Une dose moins forte peut être administrée toutes les 24 heures, au coucher. Des niveaux efficaces sont maintenus pendant la totalité de l'intervalle posologique, l'efficacité du médicament demeure inchangée et ses effets anticholinergiques sont, au matin, pratiquement disparus.

Des variations individuelles très grandes — reliées à des facteurs génétiques — dans la dimension des concentrations de nortriptyline et d'amitriptyline sont notées avec des régimes posologiques identiques^{2, 17}. Des tentatives d'établissement de relations entre les concentrations plasmatiques et l'intensité de l'effet mesuré par des échelles appropriées ont été faites et, à l'heure actuelle, le débat est loin d'être clos malgré le fait que ces recherches indiquent une tendance générale. Une relation directe, avec un coefficient de corrélation élevé, a été trouvée entre les niveaux plasmatiques d'amitriptyline et de nortriptyline endogène et l'amélioration des symptômes, telle que mesurée par l'échelle d'Hamilton⁵. Par ailleurs, une relation de type parabolique a été déterminée entre la réponse clinique et les concentrations plasmatiques de nortriptyline². À des niveaux élevés (> 150 ng/ml) et faibles (< 50 ng/ml) correspond une réponse antidépressive à peu près inexistante. Cette étude a été critiquée à cause du fait que les patients n'ont été traités que deux semaines et que la dose variait de patient à patient. Ce qui la rend principalement sujette à caution est le fait que plusieurs des patients étudiés recevaient d'autres médicaments, et plus particulièrement des inducteurs enzymatiques. En dépit de cela, une étude subséquente¹⁷ indique que de onze patients qui ne répondaient pas au traitement, sept révélaient des concentrations plasmatiques de nortriptyline supérieures à 170 ng/ml. Une diminution de la posologie amena une amélioration chez cinq d'entre eux, qui purent quitter l'hôpital une semaine après l'ajustement de la dose. Le fait assez étrange que des concentrations élevées ne produisent pas d'effet clinique appréciable a été attribué à une psychose anticholinergique (sub-séquente au surdosage) qui masquerait l'effet de la nortriptyline et à un blocage des récepteurs mono-

aminergiques centraux²³. Il est évident que des recherches approfondies plus poussées sont nécessaires, autant au niveau de l'estimation des progrès cliniques par les mesures psychiatriques d'usage courant qu'à celui de la méthodologie analytique, avant que des informations cliniquement utiles puissent être tirées de la détermination routinière des concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques.

Résumé

Après une revue des contributions de la pharmacocinétique clinique, à la thérapeutique on donne les principes fondamentaux régissant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments après administration de doses uniques et multiples. La validité du modèle unicompartimental dans l'ajustement posologique des médicaments pour lesquels on a défini des relations entre les concentrations plasmatiques à l'équilibre distributif et la réponse clinique est ensuite discutée. Les conditions de validité de la mesure routinière des concentrations plasmatiques en vue de déceler des interactions pharmacocinétiques et d'ajuster les régimes posologiques de certains médicaments sont décrites. Deux exemples puisés chez les psychotropes sont choisis pour illustrer les principes énoncés.

Summary

After reviewing the contribution of clinical pharmacokinetics to modern therapeutics, the fundamental principles of drug absorption, distribution, metabolism and elimination after single and multiple dosing are given. The validity of the use of the one compartmental model in adjusting dosage regimens for drugs where a relationship between steady-state plasma concentrations and clinical response has been adequately established is discussed. The validity of routinely measuring plasma concentrations for the detection of pharmacokinetic interactions and for the purpose of dosage adjustment is examined. Two examples — anti-epileptic drugs and tricyclic antidepressants — are used to describe the use and limitations of pharmacokinetics in defining dosage regimens on the basis of plasma concentrations.

BIBLIOGRAPHIE

- Alexanderson, B.: Pharmacokinetics of Nortriptyline in man after single and multiple oral doses: the predictability of steady-state plasma levels from single dose plasma level data. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 4: 82, 1972.
- Asberg, M., Cornholm, B., Sjoqvist, F. et Tuck, D.: Relationship between plasma levels and therapeutic effect of Nortriptyline. *Brit. Med. J.*, 4: 18, 1970.
- Azarnoff, D.L.: Application of blood level data to clinical trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16: 183, 1974.
- Battig, P., Brune, K., Schmitt, H. et Walg, D.: A pharmacokinetic slide rule for more accurate drug treatment. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 7: 233, 1974.
- Braithwaite, R.A., Goulding, R., Theana, G., Bailey, J. et Coppen, A.: Plasma concentrations of Amitriptyline and clinical response. *Lancet*, 1: 1297, 1972.
- Conney, A.H.: Enzyme induction by humans. *J. Mond. Pharm.*, 12: 186, 1969.
- Cooper, S.F., Dugal, R., Albert, J.M. et Bertrand, M.: Penfluridol steady-state pharmacokinetics in psychiatric patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, soumis pour publication.
- Curry, S.H.: Concentration-effect relationships with major and minor tranquilizers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16: 192, 1974.
- Dayton, P.G. et Perel, J.M.: Physiological and physico-chemical bases of drug interactions in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 179, 67, 1971.
- Dittert, L.W.: Pharmacokinetic considerations in clinical drug trials. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 8: 222, 1974.
- Dollery, C.T.: Pharmacokinetics, master or servant? *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 6: 1, 1973.
- Dugal, R., Caillé, G., Albert, J.M. et Cooper, S.F.: Apparent pharmacokinetic interaction between Amitriptyline and Diazepam: a pilot study. *Curr. Ther. Res.*, soumis pour publication.
- Gillette, J.R.: Theoretical aspects of drug interactions of interest to drug research scientists and clinicians. *Drug Info. Bull.*, 6: 108, 1972.
- Gram, L.F. et Overo, K.F.: Drug interaction: inhibitory effect of neuroleptics on metabolism of tricyclic antidepressants in man. *Brit. Med. J.*, 1: 463, 1972.
- Hayes, A.H.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic measurements in cardiovascular-renal drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16: 201, 1974.
- Koch-Weser, J.: Serum drug concentrations as therapeutic guides. *New Engl. J. Med.*, 287: 227, 1972.
- Kragh-Sorensen, P., Hansen, C.E. et Asberg, M.: Plasma levels of Nortriptyline in the treatment of endogenous depression. *Acta Psychiat. Scand.*, 49: 444, 1973.
- Kruger-Thiemer, E.: Formal theory of drug dosage regimens I. *J. Theoret. Biol.*, 13: 212, 1966.
- Kruger-Thiemer, E.: Formal theory of drug dosage regimens II. The exact plateau effect. *J. Theoret. Biol.*, 23: 169, 1969.
- Kutt, H.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic measurements of antiepileptic drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16: 243, 1974.
- Kutt, H.: The use of blood levels of antiepileptic drugs in clinical practice. *Pediatrics*, 53: 557, 1974.
- Lachman, L. et Roemer, W.C.: Pharmaceutical properties of drugs and dosage forms affecting physiological availability. *J. Am. Pharm. Assoc.*, NS 12: 215, 1972.
- Lader, M.: Plasma concentrations of tricyclic antidepressive drugs. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1: 281, 1974.
- Levy, G.: Pharmacokinetic control and clinical interpretation of steady-state blood levels of drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16: 130, 1974.
- Marks, W., Lindup, W.E. et Baylis, E.M.: Measurement of therapeutic agents in blood. *Advances in Clinical Chemistry*, 16: 47, 1973.
- Péchère, J.C. et Dugal, R.: Pharmacocinétique de la Tobramycine chez des sujets normaux et anéphriques. *En préparation*.
- Perrier, D. et Gibaldi, M.: Estimation of drug elimination in renal failure. *J. Clin. Pharmacol.*, 13: 458, 1973.
- Prescott, L.F.: Clinically important drug interactions. *Drugs*, 5: 161, 1973.
- Sotaniemi, E., Arvela, P., Hakkarainen, H. et Huhuti, E.: The clinical significance of microsomal enzyme induction in the therapy of epileptic patients. *Ann. Clin. Res.*, 2: 223, 1970.
- Sjoqvist, F. et Bertilsson, L.: Plasma concentrations of drugs and pharmacological response in man, in: Biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations. Ed. by D.S. Davies and B.N.C. Prichard, University Park Press, Baltimore, 1973, pp. 25-40.
- Van der Kleijn, E.: Clinical pharmacokinetics as a component of the clinical pharmacy service at the Sint Radboud Hospital of the Catholic University of Nijmegen, The Netherlands, in: Clinical Pharmacokinetics, a Symposium, edited by G. Levy, American Pharmaceutical Association, 1974, pp. 17-30.
- Vessell, E.S.: Factors causing interindividual variations of drug concentrations in blood. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16: 135, 1974.
- Vessell, E.S.: Relationship between drug distribution and therapeutic effects in man. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 14: 249, 1974.
- Vessell, E.S. et Passananti, G.T.: Use of clinical chemical determinations of drug concentrations in biological fluids. *Clin. Chem.*, 17: 851, 1971.
- Wagner, J.G.: Biologic availability, determinant factor of therapeutic activity of drugs. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 7: 168, 1973.
- Yaffe, S.J., Sjoqvist, F. et Alvan, G.: Pharmacological principles in the management of accidental poisoning. *Ped. Clinics North. Amer.*, 17: 495, 1970.

INFLUENCE DE DIVERSES VOIES D'ADMINISTRATION SUR L'EFFICACITÉ PHARMACOLOGIQUE DU FACTEUR INHIBITEUR GASTRIQUE CHEZ LE RAT

Marcel-J. RHEAULT, M.Sc., F.R.C.S.(C), F.A.C.S.¹, Danièle ROUSE²
et Léon TÉTREAU, M.Sc.³

INTRODUCTION

Brunschwig et coll.¹, en 1939, ont démontré dans le suc gastrique humain l'existence d'une substance inhibant la sécrétion du chien porteur d'une poche de Heidenhain. Onze ans plus tard, Blackburn et son équipe² trouvaient que ce facteur inhibiteur était plus abondant chez des malades achlorhydriques que chez des normo-sécréteurs. La démonstration d'une telle substance inhibitrice dans la sécrétion gastrique du chien fut faite par Hood, Code et Grindlay³. De semblables inhibiteurs furent mis en évidence dans différentes humeurs animales : les sécrétions gastriques du porc, la salive de l'homme et du chien et la lymphe du canal thoracique du chien à jeun.

Dans une expérience antérieure⁴, nous avons établi que le suc gastrique de rat contient un facteur inhibant la sécrétion gastrique du même animal. Par la suite, par dosages biologiques grâce à la technique de Shay⁵ effectuée chez le rat, nous avons étudié l'influence de différentes pathologies gastriques sur le pouvoir inhibiteur du suc gastrique humain. Ce travail a confirmé les conclusions de Brunschwig et coll.¹ ainsi que celles de Menguy et coll.⁶ : la sécrétion gastrique de l'homme contient un facteur qui inhibe la sécrétion gastrique du rat. Nous avons de plus trouvé, en utilisant comme variable le volume de sécrétion gastrique du rat, que la présence inhibitrice des sucs gastriques humains va décroissant selon l'ordre suivant : ulcère duodénal, anémie pernicieuse, cancer gastrique, ulcère gastrique, témoin⁵.

Dans la présente expérience, il s'agit du facteur inhibiteur gastrique extrait de sécrétion gastrique du

rat et de son influence sur la sécrétion gastrique de rat. Nous avons voulu, par un plan factoriel, évaluer l'influence de diverses voies d'administration du facteur gastrique sur les propriétés inhibitrices de ce facteur.

TECHNIQUES ET MÉTHODES

Les extraits de suc gastrique utilisés furent préparés à partir de sécrétions gastriques de rats Sprague-Daley ; celles-ci furent recueillies de façon chirurgicale selon la technique de Shay exposée plus bas. Après collection, le suc gastrique est dialysé dans un sac de matériel synthétique semi-perméable placé pendant 48 heures dans un courant d'eau froide. Le liquide est ensuite soumis à la lyophilisation. La poudre ainsi obtenue est conservée au congélateur. Au moment de son utilisation, on en fait une suspension dans un tampon phosphate 1.5 molaire à un pH de 7.5. Nous avons utilisé une concentration de 2.5 mg par millilitre. Lorsque l'extrait gastrique fut utilisé chez l'animal, la dose fut constante : 2.5 mg de poudre par 100 g. Le placebo utilisé chez les rats témoins était constitué par le tampon phosphate.

Les propriétés inhibitrices des extraits gastriques sur la sécrétion gastrique de rat furent évaluées par dosage biologique selon la technique de Shay. Des rats mâles Sprague-Daley pesant environ 100 g furent utilisés. Confinés à des cages perforées afin de prévenir la stercophagie, les rats étaient maintenus à une température et à humidité constantes pendant 48 heures. Pendant ce laps de temps préalable à leur emploi pour dosage biologique, ils avaient libre accès à de l'eau pure, mais étaient gardés à jeun. Pour le dosage, le rat est anesthésié à l'éther et pesé. Une laparotomie est ensuite pratiquée; l'estomac exposé, le pyllore ligaturé à la soie ; la paroi abdominale enfin refermée par un surjet en un plan total. Avant la suture, l'extrait de sécrétion gastrique ou son placebo est injecté selon diverses voies d'administration à la dose de 1 millilitre par 100 grammes, c'est-à-dire de 2.5 mg de poudre lyophilisée par 100 gr. La technique bien exécutée se

¹ Professeur agrégé de chirurgie, Hôtel-Dieu de Montréal et Université de Montréal.

² Stagiaire au service de chirurgie, Université de Montréal.

³ Pharmacologue clinique, directeur IRNS-Santé, directeur du département de recherche du Centre hospitalier St-Jean-de-Dieu.

Les auteurs remercient la Fondation Charles-O. Monat et le Conseil de la recherche médicale du Canada (MA-2056), qui, par leur subvention, ont contribué à ce travail.

Les demandes de tirés à part devront être adressées au docteur Marcel-J. Rheault, Hôtel-Dieu de Montréal, 3840, rue St-Urbain, Montréal H2W-1T8, P.Q.

complète en moins de 5 minutes. Les rats sont ensuite gardés dans des cages individuelles pendant 4 heures ; ils sont alors privés d'eau et d'aliments. Comme ils sécrètent continuellement pendant la phase interdigestive, le volume et l'acidité de la sécrétion gastrique sont des variables utiles à l'étude de substances inhibitrices ou stimulantes de cette sécrétion. À la fin de cette période de 4 heures, les animaux sont sacrifiés par éther. Une nouvelle laparotomie est faite et une pince est appliquée à la jonction œsophago-gastrique pour prévenir le reflux et la perte de suc gastrique. L'œsophage et le duodénum sont sectionnés et le contenu de l'estomac vidé dans une éprouvette graduée qui est ensuite soumise pendant 15 minutes à la centrifugation (2000 rpm). Le surnageant est décanté et son volume mesuré. L'acidité totale est enfin déterminée par une solution d'hydroxyde de sodium 0.5N à pH 7.5. La titration est faite par un appareil automatique « radiometer » ; les résultats sont exprimés en milliéquivalents pour une période de 4 heures.

Afin d'évaluer l'efficacité du facteur inhibiteur gastrique, nous avons comparé l'extrait gastrique sous forme de suspension de poudre lyophilisée dans un tampon phosphate au placebo correspondant, c'est-à-dire au seul tampon phosphate. Cette comparaison à deux termes fut faite pour 4 voies d'administration, soit la voie gastrique, la voie duodénale, la voie péritonéale et la voie intraveineuse (intraportale). Ainsi 8 groupes expérimentaux furent constitués.

Les 160 rats de l'étude furent de plus divisés en blocs de 8 rats. La constitution de ces blocs fut faite en tenant compte de deux critères d'appariement : le premier, le poids corporel des animaux (tolérance de 5 gr) et le second, le passage du temps. L'appariement en fonction du temps nous a semblé important parce qu'il permettait, sinon la mesure, du moins le contrôle de facteurs de variation tels que le vieillissement des rats utilisés, le vieillissement biologique de l'extrait gastrique, l'apprentissage et la vitesse d'exécution de la technique de Shay et toutes autres sources de variation sur les mesures de la sécrétion gastrique reliées au temps. L'expérience fut donc conduite en 20 phases successives ; au cours de chacune d'elles, 8 rats furent utilisés et répartis selon une table de nombres aléatoires à chacune des 8 conditions expérimentales. L'expérimentateur ne fut jamais au courant de la nature exacte des substances injectées. Ainsi, la technique à « double » insu fut respectée pour le facteur traitement ; elle est inapplicable pour les voies d'administration. La Fig. 1 illustre le plan

statistique expérimental utilisé : il s'agit d'une expérience à deux facteurs (2 x 4) organisée en blocs casualisés. Le traitement des données expérimentales fut fait par analyse de variance appropriée au plan statistique que nous venons de décrire.

TRAITEMENTS		PLACEBO				FACTEUR INHIBITEUR			
VOIES D'ADMINISTRATION		Gastrique	Duodénale	Péritonéale	Intra-Veineuse	Gastrique	Duodénale	Péritonéale	Intra-Veineuse
BLOCS	1	X ₁₁₁							
	2								
	3								
	4			X ₁₃₄					
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								
								

PLAN FACTORIEL 2 PAR 4, ORGANISÉ EN BLOCS CASUALISÉS
N = 20 BLOCS DE 8 RATS = 20 x 2 x 4 = 160 RATS

Fig. 1 — Plan expérimental.

RÉSULTATS

I — Conclusions générales sur les deux variables : le volume de sécrétion gastrique et le débit acide total.

L'expérience a été organisée en 20 blocs casualisés de 8 rats, en utilisant comme critères d'appariement le temps, afin d'éliminer de l'erreur expérimentale les variations qu'aurait pu produire un apprentissage progressif ou un changement dans l'utilisation des techniques de mesure. Cette précaution s'est avérée superflue, puisque pour les deux variables la différence entre les blocs n'est jamais significative (Tableau I). L'appariement selon le temps reste cependant une méthode que l'on devrait désormais respecter en songeant que les expériences peuvent s'étaler sur de nombreux mois et que le personnel technique peut varier. L'absence de différences statistiques entre les blocs peut dans ce travail s'expliquer par la courte durée de l'expérience ainsi que par l'apprentissage préalable des techniques de mesure.

Les deux facteurs que nous avons étudiés, soit le facteur traitement à deux niveaux et le facteur voie d'administration à quatre niveaux, amènent la constitution de 8 groupes expérimentaux. La comparaison simultanée des résultats moyens obtenus par ces 8 groupes est très hautement significative pour les deux variables : le seuil de signification, autant pour le volume de sécrétion gastrique que pour le débit acide gastrique total est de 0.001 (Tableau 1). Ce résultat nous permet donc de procéder aux comparaisons deux à deux qui nous intéressent.

L'interaction entre les traitements, d'une part, et les voies d'administration, d'autre part, est aussi

TABLEAU I

CONCLUSIONS DES ANALYSES DE VARIANCE *

Sources de variation	Degrés de liberté	Volume de sécrétion gastrique (ml)		Débit acide gastrique (m Eq)	
		F	p	F	p
Blocs	19	1.12	N.S.	0.97	N.S.
Groupes expérimentaux	7	35.76	< 0.001	27.37	< 0.001
Traitements (effets principaux)	1	8.87	< 0.01	6.06	< 0.05
Voies d'administration (effets principaux)	3	73.16	< 0.001	56.19	< 0.001
Interaction traitements X voies d'administration	3	7.34	< 0.001	5.66	< 0.01

* Analyse de variance pour plan factoriel (2 traitements X 4 voies d'administration i.e. 8 groupes expérimentaux de 20 rats) organisé en blocs casualisés (20 blocs de 8 rats) N total: 160 rats.

significative à une probabilité d'erreur inférieure à 0.001 pour le volume de sécrétion gastrique et inférieure à 0.01 pour le débit acide gastrique total (Tableau I). La différence entre le placebo et le facteur inhibiteur est donc variable selon les voies d'administration de ces deux produits : la présence d'interaction significative entre les voies d'administration et les traitements indique clairement qu'il faut négliger les effets principaux des deux facteurs à l'étude (4^e et 5^e lignes du Tableau I), c'est-à-dire qu'on ne peut tenir compte de l'effet du facteur inhibiteur par rapport à celui du placebo en groupant les résultats obtenus par toutes les voies d'administration. Ainsi, il est injustifiable de comparer les voies d'administration en considérant les résultats moyens obtenus avec le placebo et le facteur inhibiteur. Il faut, dans l'analyse de ces résultats, s'en tenir aux effets simples dont les analyses sont résumées aux Tableaux III et V. Il faut donc comparer le facteur inhibiteur au placebo pour chacune des voies d'administration prises séparément. De la même façon, les voies d'administration ne doivent être comparées que pour chacun des traitements également considérés à part.

II — Le volume de sécrétion gastrique

Le placebo, c'est-à-dire le véhicule du facteur inhibiteur, a en soi, un effet inhibiteur non spécifique sur la sécrétion gastrique du rat (Tableaux II et III et Fig. 2). Cette influence non spécifique est

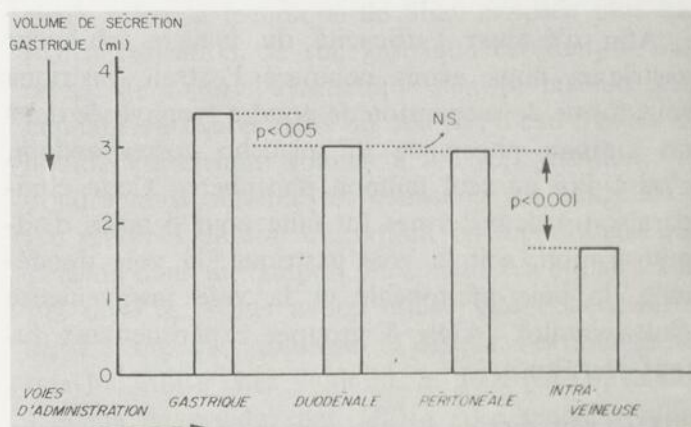


Fig. 2 — Effet non spécifique du placebo sur le volume de sécrétion gastrique.

surtout marquée lorsqu'on injecte le placebo par voie intraveineuse, mais elle existe aussi lors de l'utilisation des voies péritonéales et duodénales. Ce résultat significatif pourrait laisser croire que jusqu'ici le facteur inhibiteur gastrique n'a été qu'une

TABLEAU II

INFLUENCE DU FACTEUR INHIBITEUR SELON LES DIVERSES VOIES D'ADMINISTRATION SUR LE VOLUME DE SÉCRÉTION GASTRIQUE (ml)

		Voies d'administration			
		gastrique	duodénale	péritonéale	intraveineuse
Traitements	Placebo	3.46	3.00	2.94	1.62
	Facteur Inhibiteur	3.57	3.20	1.86	1.06

N.B. Chaque groupe expérimental est constitué de 20 rats.

illusion, ce qui n'est pas le cas, puisque dans la présente expérience nous avons utilisé un groupe placebo pour chaque voie d'administration et que nous avons pu démontrer de façon significative l'effet spécifique du facteur inhibiteur lorsqu'injecté par voie péritonéale et par voie intraveineuse. Lors de l'utilisation de la voie péritonéale, la sécrétion gastrique moyenne des rats sous placebo est de 2.94 ml ; elle est de 1.86 avec le facteur inhibiteur (Tableau II). Cette différence est hautement significative à une probabilité d'erreur inférieure à 0.001 (Tableau III, Fig. 3). Par voie intraveineuse, la

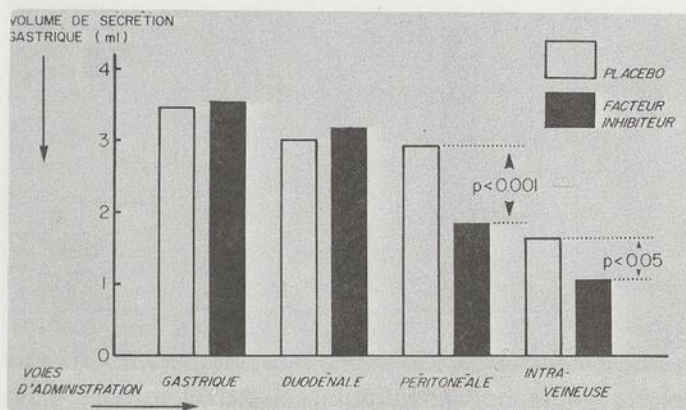


Fig. 3 — Influence du facteur inhibiteur sur le volume de sécrétion gastrique (effet spécifique).

sécrétion gastrique sous placebo est de 1.62 ml et sous facteur inhibiteur, de 1.06 ml (Tableau II). L'effet du facteur inhibiteur est démontré ici à un seuil de signification de 0.05 (Tableau III, Fig. 3). Le facteur inhibiteur semblerait, par ces deux derniers résultats, plus efficace par la voie péritonéale que par la voie intraveineuse ; cette conclusion n'est cependant pas juste puisque dans l'expérience, la voie intraveineuse a été la voie intraportale et on peut supposer que le facteur inhibiteur catabolisé

par le foie, ne montre qu'une partie de son action. Il est fort probable que le facteur inhibiteur serait aussi efficace par voie intraveineuse que par voie péritonéale, si on utilisait une veine périphérique. Nous n'avons pu démontrer l'efficacité du facteur inhibiteur, lorsque celui-ci est administré par voie gastrique ou par voie duodénale (Tableaux II, III et Fig. 3).

L'administration d'une solution de facteur inhibiteur agit donc à la fois par des effets spécifiques ajoutés à des effets non spécifiques, lorsqu'on utilise les voies péritonéales ou intraveineuses (Tableau III, Fig. 4).

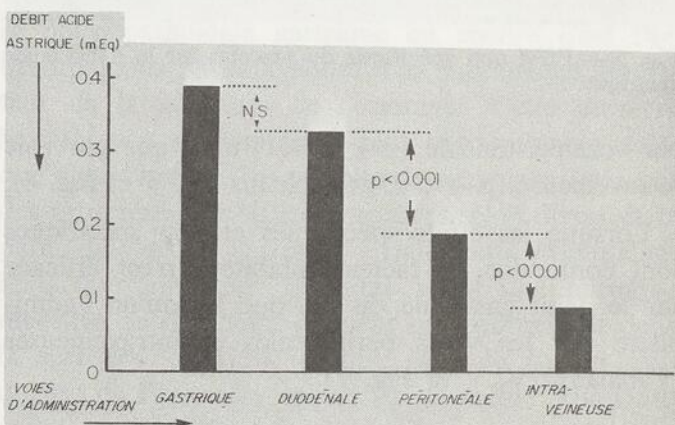


Fig. 4 — Influence du facteur inhibiteur sur le débit acide gastrique selon les voies d'administration (somme des effets spécifiques et non spécifiques).

III — Le débit acide gastrique

Les analyses portant sur la variable débit acide gastrique mènent en tous points à des conclusions identiques à celles faites sur le volume de sécrétion gastrique : le placebo a des effets non spécifiques sur la sécrétion gastrique des rats selon un profil semblable à celui qu'on obtient en utilisant comme

TABLEAU III

EFFETS SIMPLES DES FACTEURS SUR LE VOLUME DE SÉCRÉTION GASTRIQUE (ml)

Niveaux des comparaisons	Comparaisons	F	p
Voie gastrique	fact. inh. vs placebo	0.27	N.S.
Voie duodénale	fact. inh. vs placebo	0.81	N.S.
Voie péritonéale	fact. inh. vs placebo	23.36	< 0.001
Voie intraveineuse	fact. inh. vs placebo	6.45	< 0.05
Facteur inhibiteur	Voie gastrique vs Voie duodénale	2.77	N.S.
	Voie duodénale vs Voie péritonéale	36.02	< 0.001
	Voie péritonéale vs Voie intraveineuse	13.36	< 0.001
Placebo	Voie gastrique vs Voie duodénale	4.18	< 0.05
	Voie duodénale vs Voie péritonéale	0.07	N.S.
	Voie péritonéale vs Voie intraveineuse	35.21	< 0.001

variable le volume de la sécrétion gastrique (Tableaux IV, V et Fig. 5). Le facteur inhibiteur a de plus des effets spécifiques lorsqu'il est administré

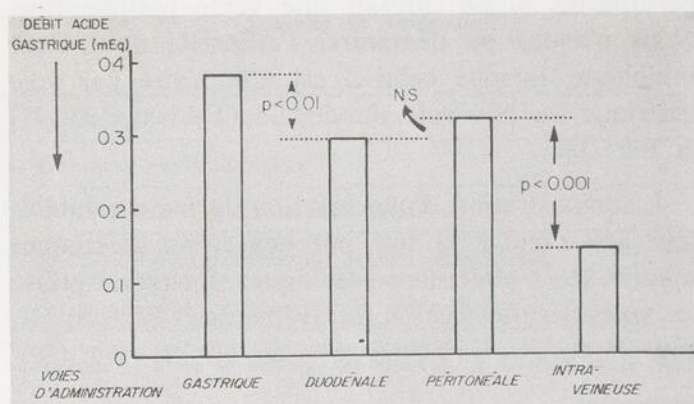


Fig. 5 — Effet non spécifique du placebo sur le débit acide gastrique.

par voie péritonéale ($p < 0.001$) ainsi que par voie intraveineuse ($p < 0.05$) (Tableaux IV, V et Fig. 6).

Lorsque les effets spécifiques et non spécifiques sont confondus, le facteur inhibiteur n'est efficace sur le débit gastrique du rat que lorsqu'on l'administre par les voies péritonéales et intraveineuses (Tableaux IV, V et Fig. 7).

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Dans l'un de nos travaux antérieurs, nous avons démontré que le poids ainsi que la température corporelle des rats a une influence significative sur leur sécrétion gastrique mesurée par la technique de Shay. Aussi, avons-nous contrôlé *a posteriori* ces facteurs de variation par l'utilisation d'analyses de covariance. Le présent travail, de façon plus efficace, maîtrise ces sources de variation par l'uniformisation des conditions de mesure et par la méthode

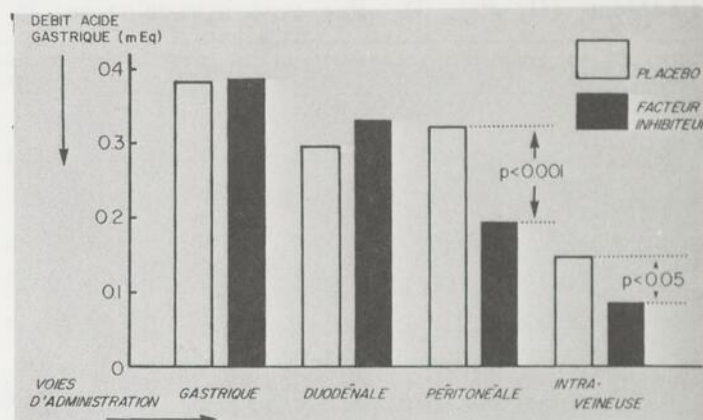


Fig. 6 — Influence du facteur inhibiteur sur le débit acide gastrique (effet spécifique).

TABLEAU IV

INFLUENCES DU FACTEUR INHIBITEUR SELON LES DIVERSES VOIES D'ADMINISTRATION SUR LE DÉBIT ACIDE GASTRIQUE (m Eq)

Tableau des moyennes					
		Voies d'administration			
		gastrique	duodénale	péritonéale	intraveineuse
Traitements	Placebo	0.382	0.297	0.322	0.147
	Facteur inhibiteur	0.389	0.330	0.194	0.086

TABLEAU V

EFFETS SIMPLÉS DES FACTEURS SUR LE DÉBIT ACIDE GASTRIQUE (m Eq)

Niveaux des comparaisons		Comparaisons		F	p
Voie gastrique	fact. inh.	vs	placebo	0.05	N.S.
Voie duodénale	fact. inh.	vs	placebo	1.18	N.S.
Voie péritonéale	fact. inh.	vs	placebo	17.78	< 0.001
Voie intraveineuse	fact. inh.	vs	placebo	4.04	< 0.05
Facteur inhibiteur	Voie gastrique	vs	Voie duodénale	3.78	N.S.
	Voie duodénale	vs	Voie péritonéale	19.93	< 0.001
	Voie péritonéale	vs	Voie intraveineuse	12.66	< 0.001
Placebo	Voie gastrique	vs	Voie duodénale	7.93	< 0.01
	Voie duodénale	vs	Voie péritonéale	0.71	N.S.
	Voie péritonéale	vs	Voie intraveineuse	33.24	< 0.001

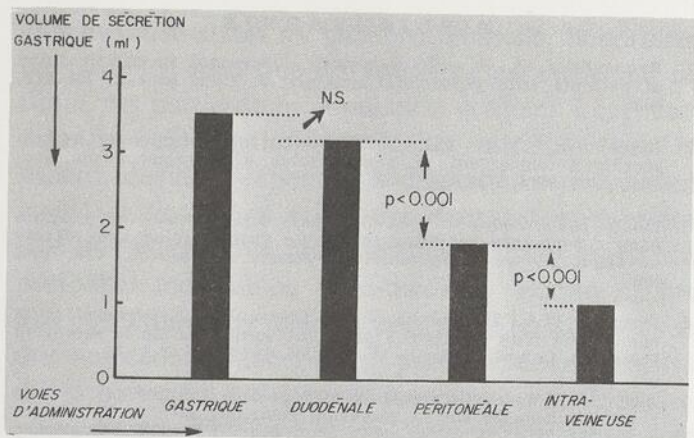


Fig. 7 — Influence du facteur inhibiteur sur le volume de sécrétion gastrique selon les voies d'administration (somme des effets spécifiques et non spécifiques).

d'appariement et l'utilisation de blocs casualisés. Nous avons, au cours de l'exposé des résultats, indiqué d'autres raisons importantes pour l'emploi de blocs.

Le placebo, répété pour chacune des voies d'administration à l'étude, semble au premier abord, superflu. Il n'en est rien. Sans les quatre groupes témoins il eut été impossible de prouver une interaction entre les voies d'administration et les effets de l'extrait gastrique ; ce qui est plus grave, nous n'aurions pu, sans les groupes placebos, déceler l'action non spécifique du tampon phosphate et surtout, démontrer l'action spécifique surajoutée, c'est-à-dire l'action pharmacologique réelle du facteur inhibiteur gastrique.

Aux quatre voies d'administration étudiées, nous aurions dû au moins ajouter deux autres voies : la voie intraveineuse périphérique et la voie intramusculaire. L'injection intraportale comme seule voie intraveineuse est insuffisante.

Cette expérience classique de pharmacologie animale, malgré ses limites, nous permet de tirer certaines conclusions sur le facteur inhibiteur gastrique du rat Sprague-Daley. Elle démontre tout d'abord que le tampon phosphate soit par sa nature même, soit par le volume de solution administrée, possède un effet inhibiteur sur la sécrétion gastrique. Elle prouve de plus que le facteur inhibiteur gastrique ne fut pas une illusion : il possède des propriétés inhibitrices spécifiques sur les sécrétions de l'estomac ; le placebo agit mais statistiquement beaucoup moins que l'extrait de suc gastrique.

Le facteur inhibiteur gastrique n'est spécifiquement efficace que lorsqu'il est administré par voie péritonéale ou intraveineuse. Il est inactif par voie gastrique ou duodénale. Il faut en déduire qu'il n'a pas d'action locale intraluminaire et qu'il est détruit dans le tractus digestif ou que, du moins, il n'est

pas résorbé par la muqueuse gastrique ou digestive. Une autre conclusion s'impose quand on compare l'efficacité du produit administré par voie péritonéale et par voie intraportale : il est neutralisé ou catabolisé par le foie.

Le facteur inhibiteur gastrique se retrouve dans le suc gastrique. Il n'agit pas directement une fois introduit dans l'estomac ou le duodénum. Il montre son activité lors de l'administration parentérale. Enfin, il est métabolisé par le foie. Au moins deux conclusions générales opposées se dégagent : ou ce facteur inhibiteur gastrique est un artefact pharmacologiquement actif produit par le processus d'extraction, qui n'a rien à voir avec la physiologie et la physiopathologie gastrique ou encore c'est l'un des chaînons physiologiques d'un mécanisme régulateur de la sécrétion de l'estomac. Cette dernière hypothèse nous semble la plus vraisemblable puisque chez l'homme les extraits de sucs gastriques ont des propriétés inhibitrices variables selon divers états pathologiques de l'estomac. Dans cette éventualité, le facteur inhibiteur gastrique serait une hormone digestive ou une neuro-humeur qui déborderait dans la sécrétion gastrique et qui, sécrétée par la muqueuse de l'estomac, agirait sur la même muqueuse avant ou après un périple dans la circulation sanguine. Que le facteur inhibiteur gastrique soit un artefact ou une hormone agissant localement ou à distance, il n'en constitue pas moins un produit qui peut avoir de l'intérêt en pharmacologie et voire même en thérapeutique.

Résumé

Par une expérience à deux facteurs (2 x 4 niveaux) utilisant vingt blocs casualisés, nous avons évalué chez le rat Sprague-Daley l'influence de quatre voies d'administration sur l'action inhibitrice du facteur inhibiteur gastrique. Ce dernier facteur était extrait de suc gastrique de rat. Les résultats traités par l'analyse de variance appropriée au plan, permettent de conclure que : 1) — le facteur inhibiteur gastrique a un effet spécifique ; 2) — cet effet spécifique n'existe que lors de l'administration péritonéale ou intraportale du produit ; 3) — l'extrait est inefficace en administration gastrique ou duodénale ; 4) — il est neutralisé du moins en partie par le foie. Ces conclusions mènent aux deux hypothèses suivantes : 1) — le facteur inhibiteur gastrique a un intérêt pharmacologique et éventuellement thérapeutique ; 2) — il constitue ou un artefact ou l'un des chaînons d'un mécanisme de rétroaction biologique dans la physiologie et la physiopathologie de la sécrétion gastrique.

Summary

With twenty randomized blocks in a two-factor experiment (2×4 design), four routes administration of the gastric-inhibitory factor were studied. This factor was extracted from the rat gastric juice. The data submitted to the variance analysis corresponding to the experimental design, yield the following conclusions: 1) the inhibition of the gastric factor is specific; 2) this effect appears only with the peritoneal or the intraportal administration of the product; 3) the extract is not effective when given by the gastric or duodenal routes; 4) the factor is inhibited, at least partially, by the liver. From these conclusions, the two following hypotheses may be proposed: 1) the gastric inhibitory factor is an interesting pharmacological tool and a possible therapeutic agent; 2) it is either an artefact or a natural product involved in the physiology and pathophysiology of gastric secretion.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brunshwig, A. et coll.: Secretory depressant in gastric juice of patients with pernicious anaemia. *J. Clin. Invest.*, **18**: 415, 1939.
2. Blackburn, C.M. et coll.: Confirmation of presence of gastric secretory depressant in gastric juice of humans. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **74**: 233, 1950.
3. Hood, R.T., Code, C.F. et Grindlay, J.H.: Source of possible gastric secretory inhibitor in canine gastric juice and effects of vagotomy on its production. *Amer. J. Physiol.*, **173**: 270, 1953.
4. Rheault, M.J., Deschênes, J. et Tétreault, L.: Démonstration chez le rat d'un « facteur » gastrique inhibiteur de la sécrétion gastrique. *Canad. J. Surg.*, **13**: 288-294, 1970.
5. Rheault, M.J. et Tétreault, L.: Propriétés inhibitrices du suc gastrique humain sur la sécrétion gastrique du rat: différence quantitative d'inhibition selon cinq états physiopathologiques. *Canad. J. Surg.*, **6**: 1-10, 1972.
6. Menguy, R. et Smith, W.O.: Inhibition of gastric secretion in rat by normal and abnormal human gastric juice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **105**: 238, 1960.

IMMUNITÉ TUBERCULINIQUE DU PERSONNEL HOSPITALIER : INCIDENCE ET SIGNIFICATION CLINIQUE SELON LE STATUT PROFESSIONNEL, LA VACCINATION AU BCG ET LE CONTACT AVEC LE BACILLE DE KOCH

Roland CHARBONNEAU¹, Robert ELIE² et Michel MORIN³

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie contagieuse dont l'agent causal est connu depuis un siècle: le bacille de Koch. Les rapports existant entre sa propagation et les conditions économiques et sociales sont tellement connus qu'elle constitue l'exemple classique des maladies sociales à causes multiples¹.

Le comité d'experts de la tuberculose de l'Organisation Mondiale de la Santé « estime que les moyens spécifiques dont on dispose actuellement pour prévenir et traiter la tuberculose permettent d'organiser et de mener à bonne fin une action antituberculeuse efficace dans presque toutes les conditions épidémiologiques et socio-économiques ».

Malgré l'importance des ressources humaines engagées dans la lutte, le recul de la maladie est relativement lent dans nombre de pays et l'on a même observé récemment dans plusieurs pays développés des foyers de recrudescence. La tuberculose demeurerait un grave problème de santé publique aussi longtemps que la lutte ne serait pas scientifiquement organisée, intégrée dans les services de santé généraux, menée énergiquement et régulièrement évoluée.

¹ Roland Charbonneau, F.R.C.P.(C), Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Luc.

² Robert Elie, Ph.D., pharmacologue clinique, INRS-Santé.

³ Michel Morin, étudiant en médecine, Université de Montréal.

Bien que supérieurs à ceux du Canada et à ceux de l'Ontario, les *taux des nouveaux cas actifs* déclarés au Québec et les taux de mortalité sont relativement *stables* depuis une dizaine d'années. Pour atteindre l'*objectif général* qui est de briser la chaîne de transmission de la maladie, il faut *dépister* les sources d'infection au stade le plus précoce de la maladie. Nous voulions savoir si dans notre milieu, — l'Hôpital Saint-Luc —, nous pouvions établir l'incidence de la positivité à la tuberculine parmi notre personnel en tenant compte des diverses classes d'activité professionnelles.

MÉTHODES

Les sujets de cette enquête transversale et probabiliste constituent un échantillon aléatoire des employés de l'Hôpital Saint-Luc. Le personnel hospitalier fut divisé en 5 classes d'activité professionnelle: les membres du bureau médical, les médecins résidents et internes, le personnel infirmier, les employés manuels et techniques, le personnel clérical et administratif.

Sur un effectif total de 1,914 employés, 300 sujets furent échantillonnés au hasard à l'aide d'une table de nombres aléatoires. Dans le but d'assurer une représentativité uniforme selon les classes professionnelles, un pourcentage constant, soit 15.67% de l'effectif, fut prélevé dans chacune de ces classes. Les employés travaillant à temps partiel, les méde-

cins ayant le statut de membres conseils, honoraires ou visiteurs ainsi que les étudiants en médecine ne firent pas partie de la population étudiée. Lors d'un examen préliminaire, les sujets attribués par le hasard, devaient répondre à des critères d'inclusion et d'exclusion. Les sujets des deux sexes, devaient être des volontaires non rétribués, faisant partie du personnel médical ou para-médical. Furent exclus de cette étude, les femmes enceintes, les sujets avec des antécédants allergiques, porteurs de dermatites diffuses et ceux qui avaient reçu des corticoïdes depuis moins d'un mois ou des antihistaminiques depuis moins de 48 heures.

TABLEAU I

BILAN CLINIQUE D'IMMUNITÉ TUBERCULINIQUE

I. ANAMNESE:		Score
A) Tuberculose antérieure		
absente		<input type="checkbox"/> 0
présente		<input type="checkbox"/> 20
B) Vaccination antérieure (BCG)		
absente		<input type="checkbox"/> 0
douteuse		<input type="checkbox"/> 10
présente		<input type="checkbox"/> 20
C) Contact avec un tuberculeux		
absent		<input type="checkbox"/> 0
douteux		<input type="checkbox"/> 10
présent		<input type="checkbox"/> 14
<input type="checkbox"/> 11 +	époque ↓	durée
	<input type="checkbox"/> 1 < 2 mois	<input type="checkbox"/> 2
	<input type="checkbox"/> 2 > 12 mois	<input type="checkbox"/> 6
	<input type="checkbox"/> 3 2 <> 12 mois	<input type="checkbox"/> 4
		<input type="checkbox"/> 15
		<input type="checkbox"/> 16
		<input type="checkbox"/> 17
		<input type="checkbox"/> 18
		<input type="checkbox"/> 19
		<input type="checkbox"/> 20
TOTAL.....		<input type="checkbox"/>
II. TINE TEST (O.T.):		
Diamètre (mm) →		<input type="checkbox"/>
< 2mm = négatif	<input type="checkbox"/>	
5 <> 2mm = douteux	<input type="checkbox"/>	
≥ 5mm = positif	<input type="checkbox"/>	

cardiovasculaires. Cette dernière médication ne fut toutefois pas nécessaire au cours de cette étude et l'intervention du service de réanimation ne fut jamais requis.

Après avoir complété un questionnaire sur les antécédents pertinents quant au virage de la cuti-réaction tuberculinique (Tableau III), la face antérieure de l'avant-bras droit du sujet fut lavée au physoex et le Tine-Test administré par voie intradermique selon la technique usuelle. Le même procédé fut appliqué exceptionnellement à une infirmière et à 4 médecins sur la face externe du bras, car leur occupation chirurgicale constituait une contre-indication au test fait sur l'avant-bras.

La variable quantitative mesurée fut le diamètre transversal maximum de l'induration après 72 heures. Cette variable fut appréciée pour tous les sujets par le même observateur et dans des conditions uniformes. La signification clinique de la réponse fut établie selon les normes du fabricant (Lederle) en fonction de l'intensité de la réaction: < 2 mm négatif, 2 à 4 mm douteux, ≥ 5 mm positif. Le degré du contact avec le bacille de Koch et son importance relative par rapport à la vaccination au BCG furent établis arbitrairement selon une échelle clinique (Tableau I). Ainsi la durée du contact avec un patient tuberculeux a été cotée deux fois en plus du moment où eut lieu ce contact. Par contre, une histoire antérieure de tuberculose, de vaccination au BCG ou de contact avec un patient tuberculeux, furent considérés comme des équivalents.

En résumé, les mesures de contrôle de cette enquête transversale et probabiliste sont les suivantes: l'échantillonnage de la population actuelle le l'Hôpital Saint-Luc a été fait au hasard tout en respectant proportionnellement les différentes classes professionnelles. Le questionnaire, la technique d'application et de mesure du « Tine Test » furent faits par un seul observateur dans des conditions uniformes; les sujets choisis qui ne participèrent pas à l'étude ne furent pas remplacés. Enfin, les résultats ont été soumis aux analyses statistiques appropriées, soit le calcul des moyennes accompagné de leurs indices de dispersion, la statistique descriptive de l'échantillon, et l'étude de la relation entre les variables étudiées.

RÉSULTATS

Les résultats de cette enquête montrent que sur 300 sujets choisis au hasard, 174 seulement ont participé à l'étude, 25% ayant été exclus à cause des caractéristiques prévues de la population et 17%

L'étude tenait compte de l'exclusion ou du refus des sujets échantillonnés et en aucun temps ces derniers ne furent remplacés pour respecter l'échantillonnage aléatoire de la population décrite précédemment.

Les médicaments prévus pour cette étude sont d'une part la tuberculine Old Rosen Tall étalonée (Tine Test, lot no. 363-323) et d'autre part l'adrénaline comme mesure d'urgence en cas de chocs

ayant refusé toute collaboration. Le refus est significativement plus fréquent chez le personnel de soutien ($X^2 = 6.5$, $p 0.05$) et explique en partie la diminution importante ($X^2 = 22.15$, $p 0.01$) de l'effectif attendu de ce groupe. La diminution de l'effectif du personnel infirmier s'explique par contre par des critères d'exclusion (Tableau II).

TABLEAU II
CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLONNAGE

Classe professionnelle	Total	Effectif		
		Attendu	Étudié	Refus %
Bureau médical	109	17	15	12
Résidents et internes	88	14	11	0
Personnel infirmier	757	118	61*	25
Personnel soutien	664	104	56*	20
Personnel clérical	296	47	31	12
Total	1914	300	174	51

* $p < 0.05$ au χ^2

L'âge moyen de l'échantillon est de 32.2 ± 1.65 ans, les membres du bureau médical étant significativement plus âgés que les autres classes évaluées.

L'étude de la réaction au « Tine Test » chez les 174 sujets de l'enquête montre que $33.9\% \pm 3.59\%$ de la population de l'hôpital montre une négativité au « Tine Test », $44.25\% \pm 3.76\%$ une réaction douteuse et $21.8\% \pm 3.13\%$ une réaction positive.

Contrairement aux classes professionnelles, les antécédents de tuberculose et de vaccination antérieure au BCG se distribuent de façon hétérogène quant au type de la réaction tuberculinique (Tableaux III et IV).

Par rapport à la qualité du contact le caractère de la réaction au « Tine Test », ne montre pas une hétérogénéité. Cependant, dans les cas de contacts douteux, le même phénomène se retrouve.

La relation entre l'intensité de la réaction immunologique et la pertinence des antécédents personnels fut estimée par le degré de corrélation entre les scores cumulatifs du bilan médical et le diamètre de la réaction tuberculinique (Tableau I). Les résultats de cette enquête montrent que ni la vaccination antérieure au BCG, ni la gravité du contact avec des malades tuberculeux, ni la tuberculose antérieure chez ces sujets ne peuvent expliquer le diamètre de la réaction au « Tine Test ». Le coefficient de corrélation est en effet toujours voisin de zéro (Tableau I).

DISCUSSION

Les résultats de cette enquête transversale avec indice de probabilité, ne peuvent être extrapolés qu'à la population échantillonnée soit à celle des employés de l'Hôpital Saint-Luc. L'échantillonnage étant représentatif de toutes les classes d'activité professionnelle d'une part et ayant d'autre part été réalisé à l'aide d'une table de nombres aléatoires, les conclusions de cette enquête portent donc sur l'ensemble des employés de l'hôpital. Au cours de cette étude les défections dues aux critères d'exclusion et au refus n'ont pas été remplacées pour respecter l'échantillonnage aléatoire. Le taux significativement plus élevé de refus observé chez le personnel de soutien, s'explique vraisemblablement par le fait que les sujets de ce groupe n'ont pas été suffisamment informés quant à la portée de cette étude.

TABLEAU III
RÉACTIVITÉ AU TINE TEST % + Sp

Classe professionnelle	Négatifs	Douteux	Positifs
Bureau médical	40.0 ± 12.7	26.7 ± 11.4	33.3 ± 12.2
Résidents et internes	36.4 ± 14.5	63.6 ± 14.5	0.0
Personnel infirmier	31.1 ± 5.9	47.5 ± 6.4	21.3 ± 5.2
Personnel soutien	30.4 ± 6.1	46.4 ± 6.7	23.2 ± 5.6
Personnel clérical	41.9 ± 8.9	35.5 ± 8.6	22.6 ± 7.5
Total	33.9 ± 3.6	44.3 ± 3.8	21.8 ± 3.1

TABLEAU IV
DISTRIBUTION DE LA RÉACTIVITÉ TUBERCULINIQUE EN FONCTION DES ANTÉCÉDENTS

		Négatifs	Douteux	Positifs	χ^2
TBC	(absence)	59	76	33	16.75**
BCG	(absence)	19	15	17	
	(présence)	9	7	6	
Contact	(absence)	31	55**	15**	13.16*
	(doute)	31	32	19	
	(présence)	5	13*	2	
Contact	(absence)	23	32	17	5.91
	(présence)	23	32	17	

* $p < 0.02$

** $p < 0.01$

TABLEAU V
RELATION ENTRE LES ANTÉCÉDENTS PERSONNELS ET LE DIAMÈTRE
DE LA RÉACTION AU TINE TEST

$\hat{Y} =$	<i>a</i>	+ <i>b</i>	χ (score)	<i>R</i>	<i>t_r</i>
δ réaction (mm) *	3.65	-0.060	BCG	0.19	2.50
δ réaction (mm)	2.88	-0.001	contact	0.00	0.00
δ réaction (mm)	3.14	-0.012	TBC + BCG + contact	0.06	0.69

* δ : diamètre

La distribution des effectifs partiels des différentes classes d'employés de l'Hôpital Saint-Luc, ainsi que l'âge moyen à l'intérieur de chacune de ces classes, sont conformes aux statistiques publiées par les hôpitaux généraux. Il est donc vraisemblable que la portée de cette étude soit valide pour la plupart des hôpitaux généraux de la province de Québec.

Il est étonnant que le nombre de réactions positives au « Tine Test » ne soit que de 22% chez des sujets particulièrement exposés à la tuberculose. Il faudrait comparer ces résultats aux statistiques connues concernant la population en général. Il est aussi surprenant qu'une hétérogénéité n'ait pu être démontrée entre les différentes classes professionnelles. On s'attendait en fait à retrouver davantage de réactions positives chez les membres du bureau médical, chez le personnel infirmier et le personnel de soutien où les contacts avec les malades sont plus fréquents. Le nombre particulièrement élevé d'employés présentant une réaction douteuse nous permet de dire *a posteriori* que les réactions au « Tine Test » auraient dû être répétées chez ceux-là avec une dose plus forte afin de permettre une discrimination plus fine dans ce groupe entre des réactions définitivement négatives et des réactions positives.

Par ailleurs, la pertinence de ces facteurs, exprimée sous forme de scores de gravité, n'explique pas le degré d'immunité estimé par le diamètre de la réaction au « Tine Test ». Ce résultat est surprenant, surtout par rapport au nombre élevé de sujets ayant reçu une vaccination antérieure au BCG. Une telle discordance s'explique vraisemblablement par le fait que la protection immunitaire au BCG soit limitée à 10 ans environ et que les employés d'hôpitaux n'aient jamais eu de vaccination de rappel. On doit tenir compte des nombreuses études comparatives faites au sujet de la comparaison du « Tine Test » et du « Mantoux » dans le dépistage de la tuberculose où l'on rapporte jusqu'à 45% de tests positifs au « Mantoux » qui ont des « Tine Tests » négatifs; certaines publications rapportent jusqu'à 70% de faux négatifs avec le « Tine Test »².

Le fait que 50% seulement des sujets n'aient pas eu de contact déclaré avec des patients tuberculeux, mais que 22% seulement de l'ensemble de l'échantillon ait montré une réaction tuberculique positive, permet de penser que la population des employés de l'hôpital général étudiée ne jouit pas d'une immunité satisfaisante contre le bacille de Koch. Il nous paraît donc indispensable de prendre des mesures épidémiologiques suffisantes pour les employés d'hôpitaux, étant donné leur faible réactivité immunitaire face à des bacilles résistants aux anti-tuberculeux classiques et se retrouvant en assez forte concentration dans les milieux hospitaliers.

CONCLUSIONS

Au moment où le dépistage se fait sur des populations à haut risque, ceux qui œuvrent dans le milieu hospitalier présentent un groupe particulièrement exposé aux contacts tuberculeux. En plus du dépistage radiologique, l'épreuve à la tuberculine est un instrument particulièrement bien adapté à l'examen des groupes, étant donné qu'il s'agit d'un mode de dépistage efficace et moins coûteux que le dépistage radiologique; nous croyons que le dépistage allergique devrait être généralisé à tous les employés des milieux hospitaliers.

Le principal moyen de prévenir la tuberculose est le vaccin par le BCG. Les récentes études épidémiologiques et opérationnelles ont une fois de plus confirmé que la vaccination au BCG demeure la meilleure mesure de lutte par rapport à l'argent dépensé. Il en est ainsi même dans les pays où la prévalence de la tuberculose est relativement faible ou a une tendance à baisser. Le vaccin ne protège pas seulement comme on l'a démontré expérimentalement contre l'infection exogène, mais il diminue pendant une période durable les risques d'exacerbation endogène.

De nos jours, la tuberculose de l'adulte est surtout d'origine endogène, c'est-à-dire la conséquence d'une infection contractée dans les premiers âges de la vie.

Le Comité des experts de la tuberculose de l'Organisation Mondiale de la Santé pense qu'il y a lieu

de vacciner le maximum d'individus le plus tôt possible après la naissance. Rien ne semble indiquer jusqu'ici qu'une revaccination soit nécessaire cinq à dix ans après une vaccination efficace; la deuxième vaccination devrait donc avoir lieu vers la fin de l'âge scolaire.

Toutefois, au Québec, la tendance actuelle est de ne pas donner le vaccin BCG aux nouveaux-nés d'une façon systématique, mais de ne l'administrer qu'à ceux qui sont exposés à la contagion. On donne aussi le vaccin aux jeunes enfants en milieu scolaire. Ainsi en 1968 plus de 70% des écoliers du Québec étaient vaccinés ou revaccinés par le BCG⁴.

Enfin on donne le vaccin aux adultes qui sont exposés à l'infection bacillaire par leur habitat (patients des hôpitaux aliénés, prisonniers, personnel et pensionnaires d'hospices, personnel des communautés), leur métier ou leur profession (médecins, étudiants, infirmières, personnel hospitalier)⁴.

Résumé

L'étude de la réactivité tuberculique au « Tine Test » chez le personnel de l'Hôpital Saint-Luc par une enquête transversale et probabiliste chez 171 sujets n'a pas montré d'hétérogénéité entre les classes professionnelles étudiées ni de relations avec les antécédents pertinents des sujets tels que: une tuberculose antérieure, une vaccination au BCG, un contact antérieur avec un malade tuberculeux. Vu la grande concentration de bacilles de Koch dans les hôpitaux et leur résistance aux antituberculeux classiques, il semble impératif de protéger les employés d'hôpitaux particulièrement exposés en s'assurant d'une immunité au bacille de Koch.

Le « Tine Test » comporte une incidence importante de résultats de faux négatifs et une incidence encore plus grande de résultats douteux. Pour ces deux catégories de malades, il faut procéder à des études cutanées contrôlées avec des concentrations

plus élevées de tuberculine. Les épreuves à la tuberculine par voie intradermique (épreuve de Mantoux) plutôt que par voie transcutanée (Tine test) seraient désirables lorsqu'on fait des études épidémiologiques et surtout si l'on veut comparer les résultats avec ceux de l'O.M.S. ou d'autres pays. Dans ce cas, il est tout aussi désirable d'employer une tuberculine standard à la dose de 5 UT (unité internationale).

Summary

A study of positive reaction to the Tine test was performed among the personnel at Saint-Luc hospital by a transversal and probabilistic study among 171 subjects, missed to show an heterogenicity between the professional classes studied, neither any relation with the past medical history such as: tuberculosis, BCG vaccination, known tuberculous contact.

Knowing the great concentration of Koch bacilli in the hospitals and their resistance to the ordinary anti-tuberculous drugs, it seems imperious to protect the employees of the hospital especially exposed by increasing their immunity to the Koch bacillus.

The Tine test gives a high incidence of false negative and a higher incidence of doubtful tests. For those two categories of patients, we must carry on with tests using higher tuberculine concentrations. The tuberculine intradermic test (Mantoux) better than the transcutaneous one (Tine test) would be desirable when we are doing epidermiologic studies and also if we want to compare our results with ones of the W.H.O. (World health organization) or with others countries. In those circumstances, the use of the standard tuberculine test 5 UT (International unit) is preferable.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS, Comité OMS d'experts de la tuberculose, 8e rapport, série de rapports techniques, 20: 290, Genève, 1964, pages 21-23.
2. A comparison of the Tine and Mantoux test in tuberculosis screening, (F. Russell Manuel, G.F. Service, Dalhousie University, Abstracts of papers presented in Ottawa, Ontario, June 1974 — at the annual meeting of the Canadian Thoracic Society).
3. Styblo, K., Meijer, J. et Sutherland, L.L.: La transmission du bacille tuberculeux, son évolution au sein d'une collectivité humaine. Bulletin OMS, 1969, volume 41, page 138.
4. Frappier, A.: L'ABC du BCG pratique de la vaccination. Institut de Microbiologie et d'Hygiène de l'Université de Montréal, 1969, page 34.

HISTOIRE DE LA PROFESSION MÉDICALE AU QUÉBEC : XII

L'ENTENTE DÉFINITIVE

Édouard DESJARDINS

Le départ de Dom Smeulders pour Rome ramena les équipes rivales au sens de la réalité; les deux facultés concurrentes reprirent en 1885 leurs cours comme à l'accoutumée après la solennité habituelle de la séance inaugurale. L'École de médecine avait obtenu l'inscription de près de deux cents étudiants.

L'acheminement vers l'union proposée se faisait avec lenteur, car les tentatives de rapprochement touchaient les seuls individus peu enclins à l'extrême chauvinisme. Le recteur de Laval et le vice-recteur de Montréal semblaient considérer la mission de Dom Smeulders comme un fait sans grande importance; pour eux, cette nouvelle enquête romaine n'avait pas réussi à vaincre le *statu quo*. L'abbé Marcoux a exprimé ce point de vue en un court paragraphe:

« Rome veut l'Université Laval à Québec et à Montréal et ce que Rome veut, nous le voulons tous et nous le voudrons toujours, en fils soumis et dévoués au Saint-Siège, c'est dans ces sentiments que nous sommes de bonne foi et que nous y restons... »¹

À quelqu'un qui lui demandait: « Pouvons-nous dire que tout cela est fini? ». Le recteur Hamel répondit en trois mots: « nous le croyons. »² Les événements qui suivirent démontrèrent que le Recteur n'était pas bon prophète, car il fallut attendre des années avant l'éclosion d'une entente finale.

L'arbitre romain avait dû conclure à un match nul; l'École de médecine n'avait pas réussi à faire bouger la Succursale et l'Université Laval n'avait pu mettre l'École hors de combat. La décision finale de cette joute épique couronnait un combat sans vainqueur.

Des événements graves, survenus à la même époque, avaient relégué dans l'ombre la querelle universitaire; le tournoi universitaire avait fait place à l'affaire Louis Riel et à l'épidémie de variole qui sévissait à Montréal. La pendaison de Louis Riel fut considérée par les francophones comme un déni de justice, à un point tel que le 16 novembre 1885, le drapeau fut mis en berne au mât de l'Hôtel-de-

ville et les étudiants des deux écoles de médecine prirent part à la marche populaire qui envahit les rues de la cité. Rares étaient ceux qui ne partageaient pas l'opinion de Thomas Chapais parue dans *le Courrier du Canada*:

« C'est pour la Puissance du Canada un jour de deuil que celui où elle voit se dresser un échafaud politique. »³

L'épidémie de variole sema alors la panique dans la population de Montréal où peu de familles furent épargnées. Le porteur de germe, un cheminot de Chicago, fut hospitalisé à l'Hôtel-Dieu dès sa descente du train. Les signes qu'il présentait, atypiques et peu marqués, rendaient le diagnostic difficile. Durant son séjour à l'hôpital, il contamina plusieurs employés. Les autorités de l'Hôtel-Dieu crurent alors bon de donner congé à la plupart de leurs malades dont certains étaient en période d'incubation. Cette décision favorisa le développement de la maladie aux quatre coins de la ville et de la banlieue. La vaccination obligatoire fut décrétée par les autorités sanitaires, mais dans certains milieux, elle souleva une vive opposition. Les esprits s'échauffèrent quand on tenta de mettre en force la vaccination obligatoire; les protestations surgirent de toutes parts et faillirent déclencher une émeute. Les troubles ne cessant pas, il fallut pour maintenir l'ordre recourir aux militaires qui revenaient du Nord-Ouest.

* * *

Le *statu quo* universitaire prit l'aspect d'un fait accompli pendant trois ans. Les polémiques isolées laissaient percevoir les germes d'une animosité sous-jacente. Une attitude diplomatique du président de l'École de médecine produisit un effet catalyseur. Le docteur William-Hales Hingston, en excellent stratège, jugea bon d'inviter l'Honorable Honoré Mercier, premier ministre de la province de Québec, à présider la fête solennelle et traditionnelle de la Saint-Luc. Honoré Mercier assista comme hôte d'honneur à la cérémonie du 18 octobre 1885; on y entendit force discours, concernant le problème universitaire; on parla aussi de saint Luc, le patron de

1. Rumilly, Robert — Histoire de la Province de Québec, tome 5, p. 88.

2. *Ibid.*

3. *Ibid.*

la médecine. Honoré Mercier remporta un grand succès. L'École et ses professeurs eurent droit à des éloges et à la promesse d'un appui conditionnel. Politicien averti, Mercier souligna que les promesses qu'il faisait n'avaient rien de discriminatoire pour les autres Écoles de médecine. Ce discours du premier ministre obtint un effet retentissant. L'année suivante, soit en 1886, Honoré Mercier fut reçu à Rome en audience privée. Le Souverain Pontife lui demanda son opinion sur le problème universitaire et Mercier lui répondit qu'« à son avis les difficultés continueraient tant que Montréal n'aurait pas son université. »⁴

La constitution apostolique *Jam dudum*, datée du 2 février 1889, décernait à la succursale le nom d'Université Laval de Montréal et elle réservait à l'Épiscopat de la province ecclésiastique de Montréal la nomination du vice-recteur. En conséquence, les évêques de Montréal, de Saint-Hyacinthe et de Sherbrooke choisirent l'abbé Jean-Baptiste Proulx, âgé de 43 ans, qui avait été le collaborateur dévoué de Mgr Duhamel d'Ottawa et du curé Labelle de Saint-Jérôme. L'abbé Jean-Baptiste Proulx accepta le poste de vice-recteur, mais il insista pour conserver la cure de Saint-Lin qu'il occupait depuis peu.

L'abbé Proulx avait un désir ambitieux: obtenir l'indépendance pour la Succursale de Montréal.

La réconciliation entre l'École et la Succursale lui paraissait s'imposer, car l'union des deux facultés devait être le premier pas à accomplir avant d'obtenir l'autonomie complète. Le clergé du diocèse de Montréal, réuni au même moment pour la retraite annuelle, formula deux vœux: 1) l'union des deux écoles de médecine de Montréal au plus tôt sur une base équitable et 2) la fin de la division des forces à la faveur d'un pacte honorable d'association.

Ces invitations furent favorablement accueillies, car elles rendaient solides et saines les assises sur lesquelles s'appuyeraient les futures négociations. L'École et la Succursale formèrent un comité d'étude composé des docteurs d'Orsonnens, W.H. Hingston, E. Desjardins et la succursale choisit les docteurs J.P. Rottot, A.T. Brosseau et Adolphe Dagenais comme membres de son comité.

Malheureusement, chacune des deux facultés était divisée au sein même de son corps professoral. Huit professeurs de l'Université Laval de Montréal, voulant manifester leur désaccord avec leurs dirigeants, avaient jugé bon d'adresser à Mgr Édouard-Charles Fabre une lettre indiquant leurs raisons de s'opposer

4. Déclaration du 3 mars 1890, à la législature du Québec.

à toute union avec l'École de médecine et de chirurgie de Montréal.

Du côté de cette dernière, il y eut un manque d'harmonie et un désaccord violemment exprimés par les docteurs Louis-Benjamin Durocher, J.A. Stanislas Brunelle et E.A. Poitevin. Ces trois professeurs entendaient se désolidariser de leurs collègues.

Cette double contestation avait des racines différentes, mais l'effet qui en résultait risquait fort de retarder l'union définitive des deux facultés de médecine francophones de Montréal.

La requête des professeurs de Laval à Mgr Édouard-Charles Fabre fut rendue publique dans un pamphlet violent intitulé: *Le dernier chant des serins de Laval*, signé Joseph-Maxime Beausoleil.

* * *

Il est nécessaire de faire de larges emprunts à cette pétition contre l'École de médecine pour bien situer la position des deux parties en cause:

Lorsque Pie IX par un décret du 1^{er} février 1876, a déclaré que l'Université Laval serait la seule université catholique dans la province de Québec (et) que cette institution devrait avoir une succursale à Montréal, les soussignés se sont empressés de se soumettre à cette décision du Souverain Pontife⁵.

Ils se déclaraient fiers de leur attitude; toutefois, ils avaient des réserves à faire:

... Une université bien établie doit être suffisante pour tous les besoins d'une population qui dépasse à peine le chiffre d'un million. ... Aux États-Unis d'Amérique qui comptent plus de dix millions de catholiques, on n'a encore qu'une seule université qui n'est même pas complète. ... En fondant les universités, on divise les sources de revenus; on se trouve en présence d'institutions qui végètent.

... L'établissement d'une seule université dans la province de Québec aura pour effet d'assurer l'existence de cette université, mais il entraînera d'autres avantages excessivement précieux⁶.

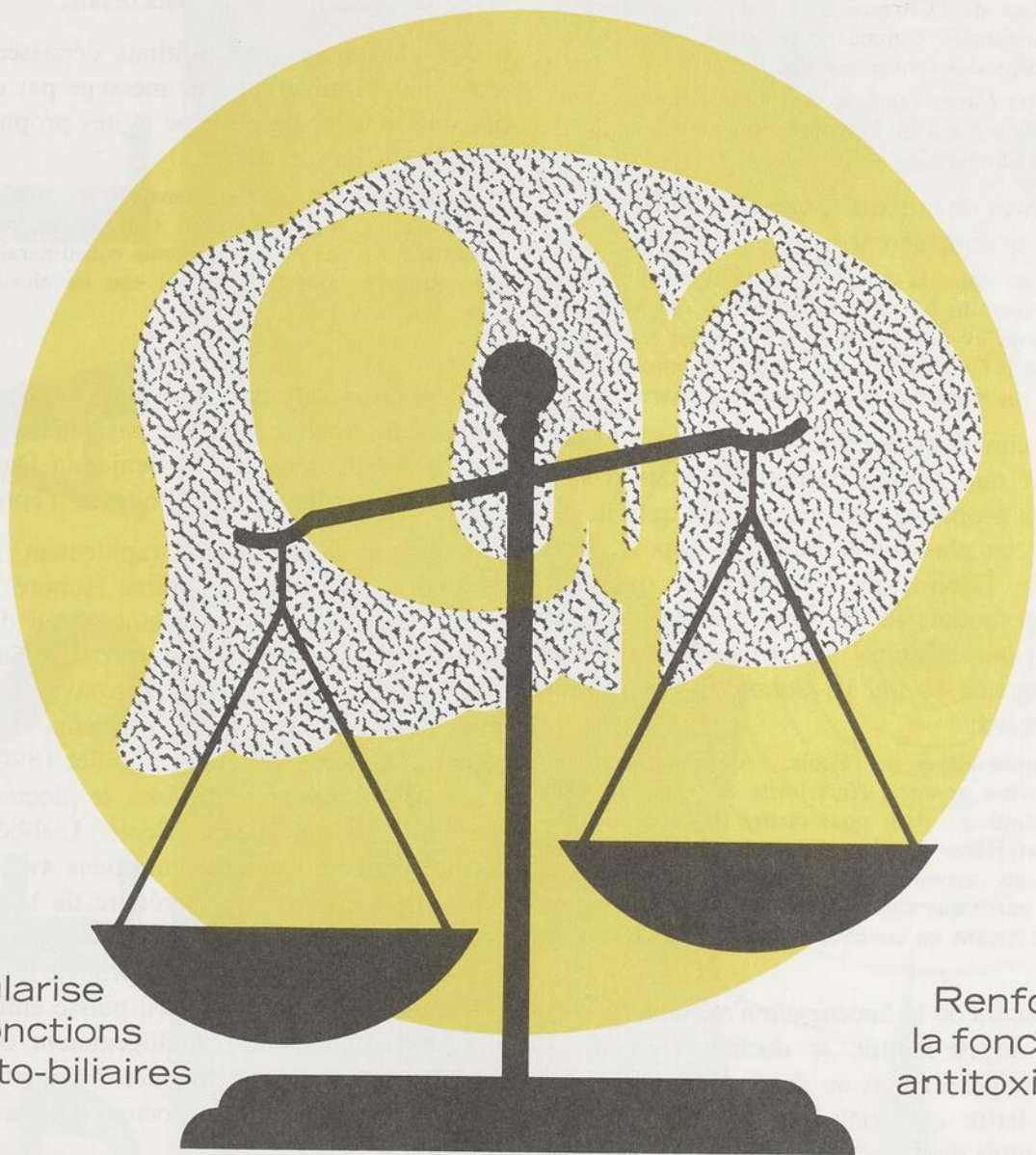
Les professeurs de Laval affirmaient leurs sentiments de nationalistes catholiques.

Si les catholiques ne veulent pas se laisser devancer dans la voie du progrès, ils doivent rallier toutes leurs forces et employer toutes leurs ressources pour fonder une constitution qui puisse rivaliser avec celle de leurs compatriotes appartenant à une autre croyance religieuse (McGill). ... L'union, qui devrait exister entre tous les catholiques, laisse beaucoup à désirer; l'esprit de parti, l'esprit de clocher, les préjugés de toutes sortes et d'anciennes rancunes divisent toutes les classes de la société et cela dans le clergé comme chez les laïques⁷.

5. Beausoleil, J.-Maxime — *Le dernier chant des serins de Laval*, s.n. Montréal, 1890.

6. *Ibid.*

7. *Ibid.*



Régularise
les fonctions
hépato-biliaires

Renforce
la fonction
antitoxique

Dyshépathies — Cholécystopathies — Hépatites — Ictères
Allergies digestives et médicamenteuses — Hypercholestérolémie

SULFARLEM

CHOLÉRÉTIQUE TOTAL — ANTIALLERGIQUE SOUFRÉ
sous forme de granules et d'ampoules injectables

Présentation: Flacons de 40 et 250 granules — Boîte de 25 ampoules

Préparé par LES LABORATOIRES LATÉMA, Paris, France
Distributeurs exclusifs au Canada:

Herdt & Charton (1971) Inc.

9393 Louis-H.-Lafontaine, Montréal

Les contestataires rappelaient ensuite les événements connus:

Les adversaires de l'Université (Laval) se servirent de l'École de médecine comme d'une arène pour contre-carrer les désirs des souverains pontifes.

... Toutes leurs forces venaient des préjugés qu'ils parvenaient à soulever parmi la population contre ce qu'ils appelaient la domination et le joug de Québec⁸.

Les signataires de la requête reprirent l'histoire du Bill de Laval et rappelèrent que:

Pour perpétuer cet état de chose, si l'union s'était faite d'après les bases du Bill et pour garder sa charte indéfiniment, l'École avait eu le soin d'y insérer une clause dans laquelle il était déclaré qu'il fallait le consentement unanime de ses membres pour annuler sa charte⁹.

Les professeurs de la Succursale de Laval à Montréal pensèrent que l'union définitive n'était pas la solution-clé du problème universitaire, en quoi ils rejoignaient sur un plan diamétralement opposé, trois professeurs de l'École; ils considéraient que leur possible retour autour de la table qui les réunirait à l'École était une disgrâce. Dans leur épître adressée à Monseigneur Fabre, ils donnaient les raisons de leur désaccord:

« Nous sommes élèves de l'École... Après notre admission nous avons compris l'infériorité de l'enseignement de cette institution... Pour nous mettre en l'état scientifique des confrères... des autres institutions, nous avons été obligés de recommencer complètement nos études médicales... parce que dans l'École, il n'y a pas d'autorité supérieure exerçant un contrôle sur les professeurs et les élèves... »¹⁰

Ces professeurs de la Succursale n'avaient pu convaincre leur doyen Rottot, le docteur Emmanuel-Persillier Lachapelle et un ou deux autres médecins de signer la lettre qui contenait plusieurs déclarations imprudentes dont certaines étaient presque difamatoires:

« ... Parce que les professeurs (de l'École) abusant de la liberté absolue dont jouit chacun d'eux en ont profité pour enseigner du haut de leur chaire l'immoralité la plus éhontée et pour déverser le ridicule sur les ministres de la religion... parce que dans l'École, il n'y a personne... (pour) surveiller la conduite morale des élèves et que cette liberté absolue chez les jeunes gens de 20 à 25 ans qui sortent pour la plupart des collèges après y avoir été enfermés pendant sept ou huit ans est dangereuse. »¹¹

Ce paragraphe de la lettre à l'évêque de Montréal est indigne de certains signataires reconnus pour leur intégrité morale. La dialectique de ces professeurs, foncièrement convaincus d'être les dépositaires de la Vérité et de la Loi, souleva de nouveaux éléments de discorde.

8. *Ibid.*

9. *Ibid.*

10. *Ibid.*

11. *Ibid.*

Mgr Fabre n'était pas homme à se laisser prendre aux mots; il lut la requête qui était signée par cette majorité agissante de la Succursale.

Ces chevaliers des traditions dépassées, ces protestataires terminèrent leur message par des déclarations solennelles de principe et des prophéties qui ne franchirent pas le désert:

Nous n'entrerons jamais dans l'École, quelque modification qu'on lui fasse subir, tant qu'elle conservera son autonomie, car cette autonomie constituerait une menace continue contre le nouvel état de choses qu'on établirait.¹²

* * *

La pétition, adressée à l'évêque de Montréal, n'obtint pas le résultat attendu, pas plus que les déclarations des docteurs Louis-Benjamin Durocher, J.A. Stanislas Brunelle et E.A. Poitevin n'eurent de suite.

L'entente devait se faire rapidement, grâce à l'intervention du premier ministre Honoré Mercier qui n'avait pas dit son dernier mot et qui désirait compléter la fusion de l'École et de la Succursale de Laval par un acte législatif. Il trouva en l'abbé Jean-Baptiste Proulx son appui précieux. Celui-ci avait séjourné à Rome de février à juillet 1890, où il avait rencontré à maintes reprises le docteur Édouard Desjardins, le délégué de l'École. L'abbé Proulx eut, à cette période, quatorze entretiens avec le Cardinal Simeoni et dix avec le secrétaire de la Sacrée Congrégation de la Propagande, Monseigneur S. Jacobi. Le Cardinal Simeoni approuva le projet d'entente et il se dit heureux qu'il puisse enfin se réaliser par une réconciliation intelligemment comprise suivant les règles de la plus pure diplomatie. « Je suis content, écrivait-il, et le docteur Desjardins est aux oiseaux. »¹³

Voulant hâter l'événement, le cardinal Simeoni écrivit aux évêques de Montréal, de Saint-Hyacinthe et de Sherbrooke pour leur demander instamment de faire tout en leur pouvoir pour hâter l'union des deux facultés de médecine francophones de Montréal...

Les deux comités de médecins se réunirent de nouveau. Tous se mirent d'accord sur certains principes: 1) la charte de l'École ferait la base de la constitution, 2) le corps professoral serait composé de tous les professeurs en activité, 3) les biens fonciers seraient attribués selon la décision d'un arbitre. Ces deux comités se réunirent le 28 octobre 1890; la séance dura trois heures et l'harmonie y régna. L'entente semblait prendre corps. Les évêques de la province ecclésiastique de Montréal acceptèrent l'idée de la présentation à la Législature d'un projet

12. *Ibid.*

13. Proulx, J.-B. — Mémoires et documents, Befani, Rome, 1890.

ALGÉSAL

Douleurs musculaires

Torticoli

Arthrite,
rhumatisme,
lumbago

Baume antirhumatismal
et analgésique inodore

- Résorption instantanée
- Soulagement immédiat
- Sous forme de POMMADE ou de DRAGÉES

Entorse

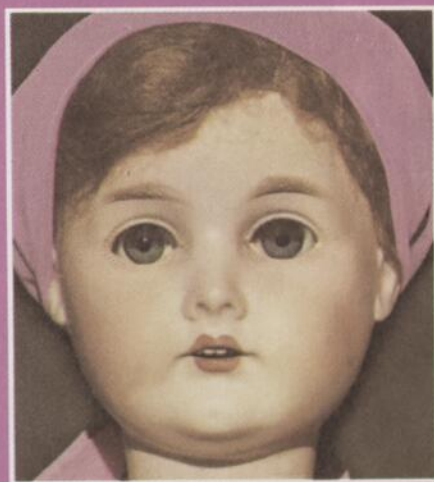
Algésal est préparé par les LABORATOIRES LATÉMA, Paris, France
Représentants exclusifs au Canada:

Herdt & Charton (1971) Inc.

9393 Louis-H.-Lafontaine, Montréal

**Toute maison
de produits
pharmaceutiques,
importante,
se spécialise
dans un certain
domaine.**

Le nôtre est la
thérapeutique des
céphalées.



SANDOZ

Un médicament pour chaque type de céphalée.

Cé
de t

CAFE
GYNE
dragé
et inj

MIGRA
COMM
HISTA



Cé

FIOR
FIOR
comp
caps

CÉPH
CONT
MUSC
(céphal

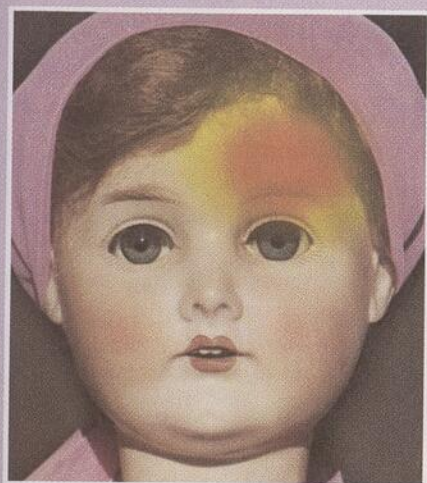


Céphalées vasculaires

de type migraineux

CAFERGOT® dragées
GYNERGÈNE®
dragées
et injections

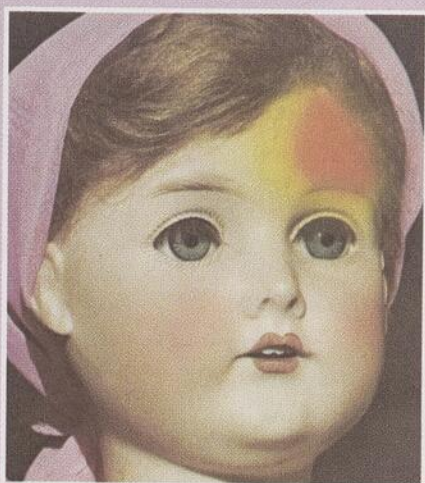
**MIGRAINE CLASSIQUE,
COMMUNE, OU
HISTAMINIQUE**



◇ **CAFERGOT®-PB**
dragées et
suppositoires

**MIGRAINE CLASSIQUE,
COMMUNE, OU
HISTAMINIQUE**

(accompagnée de tension
nerveuse, de nausées et de
vomissements)



▣ **SANSERT®** dragées

**TRAITEMENT
PROPHYLACTIQUE DES
MIGRAINES
FRÉQUENTES ET
RECURRENTES**

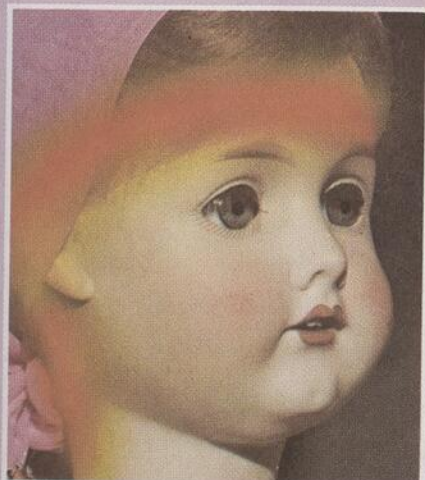


Céphalées non vasculaires

FIORINAL® et
FIORINAL® -C
comprimés ou
capsules

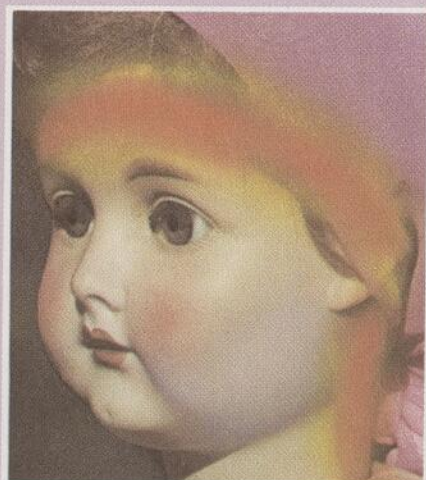
**CÉPHALÉE PAR
CONTRACTION
MUSCULAIRE**

(céphalée de tension)



◇ **FIORINAL®** et
N **FIORINAL® -C**
comprimés ou
capsules

(céphalées associées à la
dysménorrhée, à la sinusite,
aux maladies fébriles, au rhume
et à la grippe, aux excès
d'aliments ou d'alcool, etc.)



*Renseignements complets,
sur demande.*

*Poupée: appartenant
à la collection de
Victoria Furniture Co.,
Montréal, Qué.*

SANDOZ

SANDOZ (CANADA) LIMITÉE, DORVAL, QUÉBEC

de loi sanctionnant l'accord. Ils écrivirent au premier ministre Honoré Mercier pour le prier de présenter lui-même le bill; pendant ce temps, toutefois l'Université Laval de Québec se plaignit de n'avoir pas été consultée.

Mercier répondit à la requête des évêques qu'il interviendrait, si le Pape le souhaitait. De Québec partit, le 11 novembre 1890, le câblogramme suivant:

« Monseigneur Jacobini
Propagande
Rome.

« Veuillez demander cardinal Simeoni — télégraphier Mercier de présenter bill union des écoles promet accepter sur votre demande. — Alors succès assuré. — Délai légal expiré samedi. — Réponse immédiate.

Maréchal, administrateur, Évêque Sherbrooke, Évêque St-Hyacinthe, Mgr Labelle, Proulx, d'Orsonnens, Hingston, Desjardins et Sénateur Paquet. »¹⁴

Le 20 novembre 1890, un câblogramme de Mgr Jacobini donna le texte de la lettre que Léon XIII avait adressée lui-même au premier ministre Mercier pour le prier de présenter la loi qui se lisait comme suit:

« Comme cette union des deux facultés en un seul corps est éminemment propre à pacifier les esprits et à promouvoir, dans ce centre intellectuel, les intérêts de la science, elle est par là même souverainement désirable, et il faut tâcher de la procurer par tous les efforts possibles. C'est pourquoi nous espérons qu'usant de votre habileté dans la conduite des affaires et donnant libre cours à vos sentiments bien connus d'attachement à l'Église catholique, vous saurez assurer à ce projet de loi un plein et entier succès.

En agissant ainsi, soyez persuadé que vous ferez une chose certainement utile à la ville de Montréal, ainsi qu'à la province dont les intérêts vous sont confiés et qui en même temps Nous sera à Nous-même très agréable. »¹⁵

La lettre de Léon XIII mit fin à toute discussion: ce que Mercier voulait. Il proposa donc la loi, — appuyé par l'honorable M. Blanchet, chef de l'opposition — qui fut adoptée à l'unanimité. L'Université Laval, désireuse d'exprimer sa reconnaissance à ces deux hommes politiques, leur conféra le degré de docteur en Droit et les parchemins leur furent remis par le recteur sur le parquet de la Chambre, en présence de toute la députation.

Le 21 novembre 1890, Mercier présenta le projet de loi. Celui-ci fut étudié au comité des bills privés, le 29 novembre. Le recteur de Laval Mgr Paquet fit une déclaration inattendue:

« L'Université prie tous ses anciens élèves et tous ses amis faisant partie de l'une ou l'autre des deux cham-

bres de la législature de Québec de favoriser de toutes leurs forces l'adoption de la loi qui leur est maintenant soumise. »¹⁶

Adoptée à l'unanimité par la Chambre le 29 novembre 1890, le bill passa avec succès l'épreuve du Conseil législatif le 4 décembre 1890. Finalement, grâce à Honoré Mercier l'École et Laval sortirent de l'impasse. Un communiqué officiel, paru dans les journaux du 13 juillet 1891, annonça la conclusion de l'entente dans les termes suivants:

« en vertu du bill adopté par la législature à sa dernière session, l'union universitaire est depuis le 1^{er} juillet 1891 un fait accompli. L'École de médecine conserve son existence corporative spéciale, son autonomie, ses privilèges et devient, avec l'addition de tous les titulaires de la Faculté de Laval, la faculté de médecine de l'Université Laval à Montréal. »¹⁷

L'Union Médicale du Canada, dans sa livraison de janvier 1891, fit le point sur l'entente finale:

« L'amendement à la charte de l'École de médecine et de chirurgie de Montréal a été voté au parlement grâce à un bill présenté par le premier ministre, Honoré Mercier... Par suite de l'adoption du bill, les conditions d'existence de la Faculté de Laval et de l'École de médecine se trouvent modifiées de la façon suivante: tous les professeurs de la Faculté de Laval, telle qu'elle est actuellement composée, deviennent *ipso facto* membres de la corporation de l'École et, ainsi unis aux membres actuels de celle-ci, forment une nouvelle corporation, laquelle devient la Faculté de médecine de l'Université Laval à Montréal. Ce sont deux corps ayant eu jusqu'ici une vie distincte et qui s'unissent pour n'en avoir plus qu'une. Désormais la faculté aura, par la charte que lui apporte l'École, une vie civile personnelle et propre; désormais aussi l'École, dont l'affiliation avec l'Université Victoria cesse, aura une existence canonique, puisqu'elle s'unit à une université existant à la fois canoniquement et civilement. Cette union, cette fusion comme on a voulu l'appeler, ne s'est pas faite sans de mutuelles concessions. Des deux côtés, il y avait de naturelles et très légitimes prétentions que l'on a dû respecter dans toute la mesure du possible, mais au sujet desquelles chacun a été appelé à mettre, comme on dit, de l'eau dans son vin, en vue d'en arriver à une entente à l'amiable. Ce qui a peut-être le plus contribué à pacifier les esprits et à les diriger vers l'union a été le désir, éprouvé par tous, de faire cesser une lutte qui durait depuis longtemps et qui paralysait absolument le mouvement scientifique dans cette partie de la province. »¹⁸

Le titre officiel de la nouvelle institution devint donc: *l'École de médecine et de chirurgie de Montréal*, avec en sous-titre: *Faculté de médecine de l'Université Laval de Montréal*.

Huit ans s'étaient écoulés entre la condamnation de l'École (1883) et la fusion définitive, canonique et civile de la Succursale de Laval à Montréal et de

14. *Ibid.*

15. Langelier, Charles — Souvenirs politiques 1890-96, Mercier, Dussault et Proulx, Québec, 1912.

16. Rumilly, Robert — *Loco citato*.

17. *Ibid.*

18. Bulletin — Union Méd. Canada, 20: 51-53, janvier 1891.



Pour certains l'été peut être misérable sans nous.

Sans Chlor-Tripolon, l'été peut être une saison misérable pour vos malades souffrant de fièvre des foins ou d'autres allergies saisonnières. En présence de tels troubles, vous pouvez prescrire Chlor-Tripolon en toute confiance: son action est rapide et efficace, sa sécurité thérapeutique, éprouvée. Chlor-Tripolon existe en comprimés à 4 mg, en Repetabs* à 8 mg et 12 mg, en sirop et en solution injectable.

Pour de plus amples renseignements thérapeutiques, veuillez consulter le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques ou écrire à Schering Corporation Limited, Pointe Claire, Québec, H9R 1B4.

CHLOR-TRIPOLON*

(maléate de chlorphéniramine U.S.P.)

Pour le soulagement des symptômes d'allergie.

Fournisseur
officiel
des Jeux
Olympiques
de 1976

*Marque déposée

l'École de médecine et de chirurgie, faculté de l'Université Victoria de Cobourg, Ontario. Cette entente, sanctionnée par les autorités religieuses a été formulée dans un acte solennel:

« Sa Grandeur Mgr Édouard-Charles Fabre, archevêque de Montréal, et ses suffragants, Mgr A.-A. Racine, évêque de Sherbrooke, et Mgr L.-Z. Moreau, évêque de St-Hyacinthe, agissant aux présentes comme délégués par le Saint-Siège aux fins d'amener une union entre la Faculté de médecine et l'Université Laval à Montréal et l'École de médecine et de chirurgie de Montréal, parties de première part;

Et l'École de médecine et de chirurgie de Montréal, partie de seconde part...

... On arrêtera la convention suivante, dont la confirmation sera demandée à la législature de Québec à sa prochaine session.

I. — La charte de l'École de médecine et de chirurgie de Montréal, 8 Vict., ch. 81, sera amendée comme suit: La section 2 du dit Acte de la ci-devant province du Canada, 8 Vict., ch. 81, est remplacée par la suivante:

II. — a) La dite corporation se compose des membres actuels de la dite Corporation de l'hon. A.-H. Paquet et de James J. Guerin, professeurs (de l'École) et des professeurs titulaires actuels de la faculté médicale de l'Université Laval à Montréal, ... les docteurs Jean-Philippe Rottot, Adolphe Lamarche, Adolphe Dagenais, J.-Alfred Laramée, Alfred-Toussaint Brosseau, Norbert Fafard, Elzéar Berthelot, Sévérin Lachapelle, Hugues-E. Desrosiers, Salluste Duval et A.-A. Foucher.

b) Le nombre des membres de la dite Corporation ne sera pas moindre que cinq et n'excédera pas vingt-trois.

c) La nomination des nouveaux membres de la dite Corporation ... se fera par la majorité des membres existants de la dite Corporation, de la manière qu'elle déterminera par règlement.

La section 3 du dit Acte est rappelée et remplacée par la suivante:

III. — La dite Corporation fera donner chaque année par des membres de la dite Corporation ou des professeurs agrégés, ... le nombre de leçons exigées par la loi de la province de Québec sur la médecine, la chirurgie et l'obstétrique. La section 10 du dit Acte est rappelée et remplacée par la suivante:

X. — Le dit Collège (École) de médecine et de chirurgie de Montréal constituera, à partir du 1^{er} juillet prochain, la faculté médicale de Laval à Montréal, et la dite Université ne pourra dès lors, établir d'autres chaires d'enseignement médical à Montréal, nonobstant l'acte 44 Vict., ch. XLVI.

La section 8 du dit Acte est rappelée et remplacée par la suivante:

VIII. — Les membres de la dite Corporation ne seront pas personnellement responsables des dettes qu'elle contractera ci-après.

b) Les biens actuellement possédés par la dite Corporation deviendront la propriété des membres actuels de

la dite Corporation, qui sont responsables à l'acquit et décharge de la Corporation...

La Corporation pourra, sauf la sanction du dit archevêque et de ses suffragants, ou de la majorité d'entre eux, faire des règlements pour la régie des biens de la dite Corporation, pour l'admission des élèves, la discipline, la durée des cours, le programme des études, le mode et le nombre d'examens, et pour toute matière qui concerne la bonne administration de la dite École et le progrès des études; elle pourra révoquer ou amender les dits règlements de la manière ci-dessus indiquée et sous la même condition.

Toutes dispositions dans le dit acte VIII Vict., ch. 81, incompatibles avec le présent acte sont rappelées.

(signé) Antoine, évêque de Sherbrooke, L.-Z., év. de St-Hyacinthe, Ths. D'Odet D'Orsonnens, W.H. Hingston, L.-A.-E. Desjardins. »

En vertu du bill adopté par la législature provinciale, à sa dernière session, sur la proposition du premier ministre Honoré Mercier, l'union universitaire devint un fait accompli, le 1^{er} juillet 1891. Selon la lettre de l'entente, le nouveau conseil de la Faculté se composa des professeurs suivants: les docteurs Thomas-Edmond d'Odet d'Orsonnens, Jean-Philippe Rottot, William-Hales Hingston, Louis-Benjamin Durocher, Adolphe Dagenais, A.H. Paquet, A. Tous-saint Brosseau, J.-Alfred Laramée, Louis-Édouard Desjardins, Adolphe Lamarche, Norbert Fafard, J.A. Stanislas Brunelle, Emmanuel-Persillier Lachapelle, Hugues-Evariste Desrosiers, E.-A. Poitevin, A.-A. Foucher, Louis-Daniel Mignault, Salluste Duval, J.-Pierre Chartrand et James-John Guerin. La première réunion de ce conseil fut tenue le 10 juillet 1891 et elle se résuma à l'élection du comité exécutif. Le professeur Louis-Benjamin Durocher fut élu doyen, le docteur L. Avila Demers, trésorier et le docteur Hugues-Evariste Desrosiers, secrétaire.

La séance officielle d'inauguration des cours eut lieu le 5 octobre 1891 sous la présidence du doyen Louis-Benjamin Durocher, dans le grand amphithéâtre de l'Hôtel-Dieu. L'archevêque de Montréal, Mgr Édouard-Charles Fabre et le vice-recteur de Laval à Montréal, l'abbé J.-B. Proulx, prirent la parole à la suite du discours traditionnel qui fut prononcé par l'ancien doyen Thomas-Edmond d'Odet d'Orsonnens. Le nombre des étudiants inscrits pour l'année académique 1891-1892 était d'environ 300. Les cours de la 1^{ère} et de la 2^e année se donnèrent dans l'édifice de la Minerve; ceux des troisième et quatrième années eurent lieu dans l'amphithéâtre de l'École, avenue des Pins face à l'Hôtel-Dieu.

(à suivre)

acquies
arche-
entre
s de la
la disci-
udes, le
matière
École
meoder
quée et
ch. 81,
de St-
ington,
provin-
du pre-
rsitaire
elon la
Faculté
docteurs
hilippe
njamin
Tous-
doudard
I, J.A.
apelle,
A.-A.
a pre-
juillet
exécu-
ut élu
et le
e.
rs eut
doyen
théa-
Mgr
aval à
e à la
é par
mens.
acadé-
rs de
diffice
e an-
ave-

AYERST LANCE INDÉRAL*

pour la troisième fois

ADA

L'usage d'INDÉRAL* (propranolol) dans le traitement de l'arythmie vous est probablement bien familier. De même, vous connaissez l'efficacité d'INDÉRAL contre l'angor. Aujourd'hui, la sécurité et l'efficacité d'INDÉRAL dans l'hypertension ont été établies. INDÉRAL peut être utilisé seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques ou des vasodilatateurs périphériques.

INDÉRAL*

(propranolol)

CONTI

EFFICACITÉ

stabilisation sans heurt de la tension artérielle

BONNE TOLÉRANCE

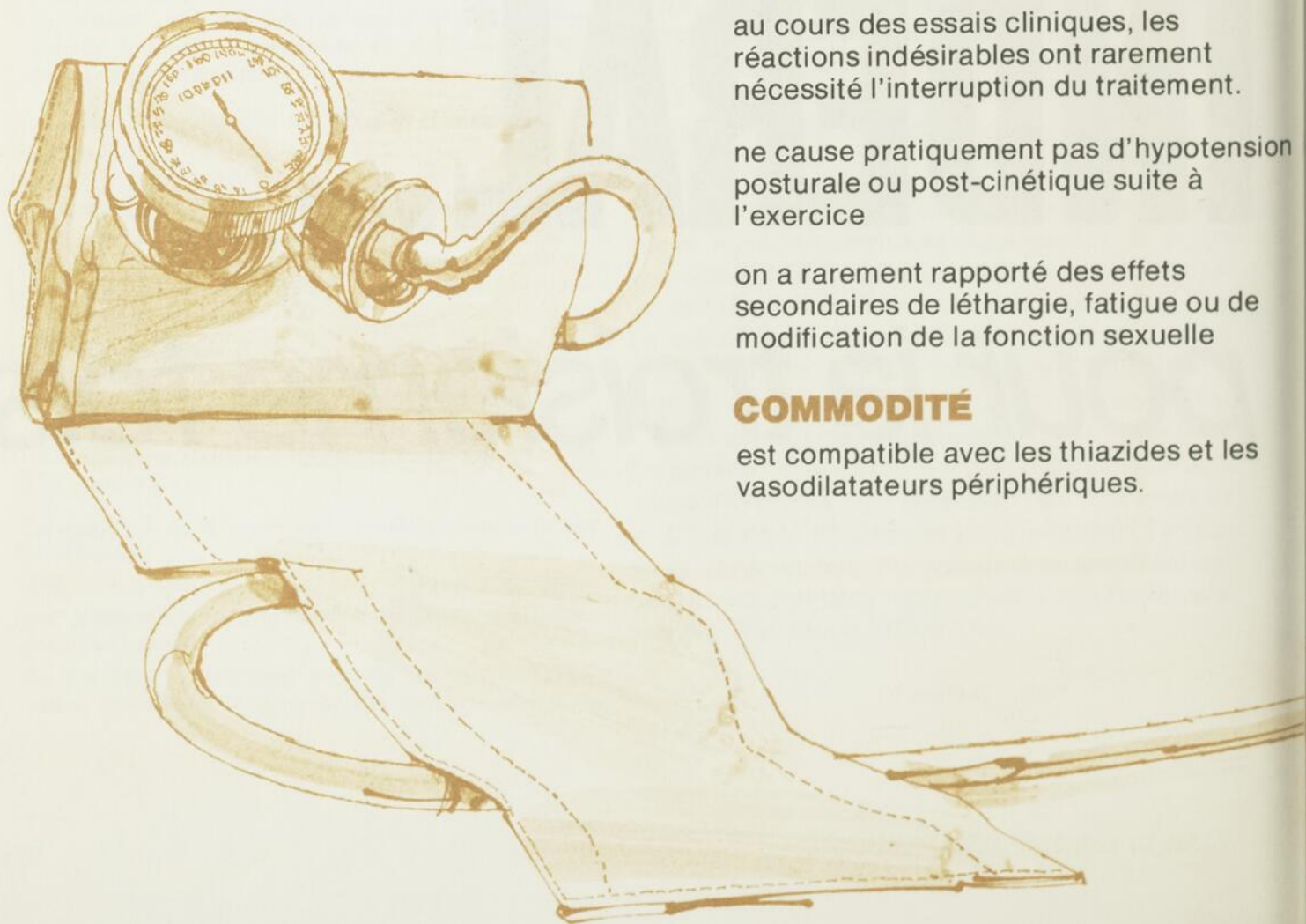
au cours des essais cliniques, les réactions indésirables ont rarement nécessité l'interruption du traitement.

ne cause pratiquement pas d'hypotension posturale ou post-cinétique suite à l'exercice

on a rarement rapporté des effets secondaires de léthargie, fatigue ou de modification de la fonction sexuelle

COMMODITÉ

est compatible avec les thiazides et les vasodilatateurs périphériques.



La plupart des médecins préconisent l'emploi des thiazides comme thérapeutique de premier choix de l'hypertension essentielle. INDÉRAL, en association avec les diurétiques thiazidiques tels que DIUCARDIN*, la nouvelle marque d'hydrofluméthiazide Ayerst, peut normaliser la tension artérielle chez la plupart des hypertendus.

L'HYPERTENSION

INDÉRAL—une nouvelle conception du traitement de l'hypertension

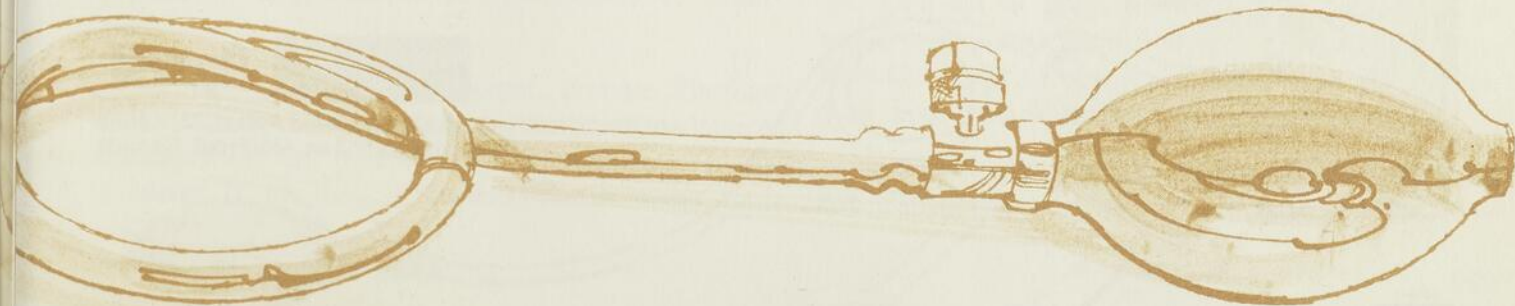
Poursuivre le traitement diurétique en cours ou prescrire un diurétique thiazidique tel que DIUCARDIN (hydrofluméthiazide) à raison de 100 mg à 200 mg par jour, en doses fractionnées pendant 2 à 3 semaines. Tenter alors de réduire la posologie sans compromettre l'effet antihypertenseur maximal. Pour obtenir, au besoin, une baisse de tension plus prononcée, continuer le diurétique et . . .

Instaurer le traitement à l'INDÉRAL. Utiliser le conditionnement pour doses d'attaque qui permet d'atteindre graduellement en une semaine, la dose de 40 mg quatre fois par jour.

Poursuivre le traitement avec INDÉRAL-40 à raison d'un comprimé 4 fois par jour.

Par après, le médecin doit adapter la posologie aux besoins individuels de son malade et l'examiner à l'occasion de chaque modification de la dose. On dépassera, au besoin, la dose de 160 mg par jour, en augmentant la dose journalière de 40 mg tous les sept jours, jusqu'à ce que l'effet antihypertensif optimal ait été atteint. L'échelle posologique usuelle s'étend de 160 mg à 320 mg par jour; cependant, dans certains cas, des doses de 80 mg/jour peuvent être suffisantes, alors que dans les cas réfractaires, il peut être nécessaire d'administrer des doses supérieures à 320 mg/jour.

Pour commodité et économie, prescrire INDÉRAL-80 si l'état du sujet exige des prises de 240 mg ou davantage.



DIUCARDIN* CONTRE L'HYPERTENSION

(hydrofluméthiazide)

EFFICACITÉ

- activité diurétique excellente
- réduction graduelle de la tension artérielle
- durée d'action de 18 à 24 heures

SÛRETÉ

- peut servir en thérapeutique prolongée

COMMODITÉ

- dans l'hypertension, peut être utilisé seul ou en association avec d'autres agents antihypertenseurs.

ÉCONOMIE

- le moins coûteux des thiazides de marque réputée

DONNÉES ESSENTIELLES

INDÉRAL

CONTRE-INDICATIONS: L'asthme, la rhinite allergique au cours de la saison pollinique, la bradycardie sinusale et le bloc cardiaque du second ou du troisième degré, le choc cardiogène, la défaillance du ventricule droit secondaire à l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque à moins qu'elle soit secondaire à une tachyarythmie justiciable du traitement avec l'INDÉRAL, et l'anesthésie au chloroforme ou à l'éther. **PRÉCAUTIONS:** À l'occasion, l'administration d'INDÉRAL a causé de la bradycardie sinusale due à une activité non opposée du vague. Cet effet a été corrigé par l'administration d'atropine. Un pouls au repos de 55 à 60 est souvent associé au traitement à l'INDÉRAL. L'asystolie peut être aggravée par l'administration d'INDÉRAL et d'ailleurs, ce fait a été confirmé en clinique. Bien que la correction d'une arythmie majeure soit susceptible de diminuer l'insuffisance cardiaque et l'INDÉRAL intraveineux a été utilisé avec succès dans ces cas, on doit administrer préalablement de la digitale associée à de faibles doses d'INDÉRAL. On répète ensuite la manœuvre au besoin. On doit procéder dans tous les cas sous contrôle électrocardiographique continu. Il est important de noter que l'action inotrope positive des glycosides digitaliques n'est pas abolie par l'INDÉRAL. On a rapporté, occasionnellement, que des sujets pourtant sans antécédents de défaillance cardiaque, ont manifesté ce symptôme ou d'autres qui pouvaient être en instance de défaillance y ont été précipités consécutivement à une cure à l'INDÉRAL. Dans ces cas, la conduite à tenir dépend de la réponse du sujet à l'INDÉRAL. Si la réponse n'est pas satisfaisante, l'administration d'INDÉRAL doit être interrompue immédiatement; si la réponse est bonne, le sujet doit être digitalisé et suivi de près. Si la défaillance persiste, l'INDÉRAL doit être supprimé. Le nombre de cas où des difficultés de cet ordre surviennent sont rares relativement au nombre de sujets traités.

La sécurité de l'INDÉRAL en cas de grossesse chez l'humain n'a pas été établie. On doit procéder avec circonspection dans l'administration d'INDÉRAL aux enfants, aux malades sujets à l'hypoglycémie ou aux diabétiques traités à l'insuline de même qu'en présence d'insuffisance rénale, ou hépatique, de diabète non équilibré, de choc, d'acidose métabolique ou dans les cas de chirurgie non urgente. Les personnes qui reçoivent des agents, tels que la réserpine, qui tarissent les réserves de catécholamines, doivent être suivies de près, lorsque l'INDÉRAL s'ajoute à la thérapeutique.

On a rapporté quelques cas d'exacerbation grave de l'angor et un certain nombre d'infarctus du myocarde chez les sujets angineux, suite à l'interruption brusque du traitement avec INDÉRAL. Lorsqu'on prévoit l'arrêt du médicament, on doit diminuer graduellement la posologie pendant environ deux semaines et le malade doit demeurer sous contrôle. **PRÉSENTATION:** INDÉRAL (chlorhydrate de propranolol) en comprimés dosés à 80, 40 et 10 mg. Également, nécessaire pour doses d'attaque pour 1ère semaine de traitement en palier, en pellicule d'aluminium éclatant par pression.

Une monographie du produit INDÉRAL et les données essentielles concernant DIUCARDIN sont délivrées sur demande.

DIUCARDIN

CONTRE-INDICATIONS: On ne doit pas administrer DIUCARDIN en présence d'hypersensibilité aux thiazides. Par ailleurs on doit interrompre l'administration dans le traitement des maladies rénales avancées, s'il aggrave l'urémie ou l'oligurie. Il est contre-indiqué en présence d'anurie. En cas de grossesse, on doit peser les avantages et les risques du traitement puisque les thiazides franchissent le placenta et peuvent donc causer de l'ictère néo-natal, de la thrombocytopenie ou autres effets inattendus. Les thiazides étant excrétés dans le lait sont aussi contre-indiqués chez les femmes qui allaitent. **MESURES DE PRÉVOYANCE:** La toxicité de DIUCARDIN en clinique est relativement rare bien que quelques réactions d'hypersensibilisation aient été rapportées, notamment le purpura, la dermatose avec photo-sensibilité et la dépression de la moelle osseuse. On a aussi rapporté l'exacerbation du lupus érythémateux disséminé et des cas de vasculite nécrosante et d'ictère cholestatique. Procéder avec prudence chez les sujets atteints d'affection hépatique rapidement progressive ou de lésion de la fonction rénale. Un déséquilibre électrolytique risque de se produire et une perte exagérée de chlorure de sodium peut causer la déplétion de liquide extra-cellulaire. La kaliurèse peut mener à l'hypokaliémie; on prévient ou on traite cet effet par des mesures alimentaires ou par un supplément de potassium. Se méfier du risque d'ulcération de la muqueuse dans l'administration de potassium en comprimés entérosolubles. Par ailleurs l'alcalose hypochlorémique peut se produire mais le phénomène est rare et ordinairement bénin. Surveiller l'équilibre électrolytique chez tous les sujets en traitement au long cours. Interrompre l'administration de thiazides 48 heures avant toute intervention chirurgicale non urgente. On a pu observer des modifications pathologiques des glandes parathyroïdes associées à l'hypercalcémie et à l'hypophosphatémie chez quelques sujets en traitement au long cours. D'autre part, l'augmentation des taux sanguins en acide urique peut précipiter une attaque de goutte. Chez certains sujets, les thiazides peuvent provoquer de l'hyperglycémie et de la glycosurie ou modifier les besoins en insuline. **RÉACTIONS INDÉSIRABLES:** Les réactions inattendues suivantes ont été associées à l'usage des diurétiques thiazidiques: anorexie, irritation gastrique, nausées, vomissements, spasmes, diarrhée, constipation, ictère (cholestase intra-hépatique), pancréatite, hyperglycémie, glycosurie, étourdissements, vertiges, paresthésie, céphalées, xanthopsie, purpura, photosensibilité, érythème, urticaire, angite nécrosante, leucopénie, thrombocytopenie, agranulocytose, anémie aplasique, hypotension orthostatique qui peut être potentialisée par l'alcool, les barbituriques, ou les narcotiques, spasmes musculaires, faiblesse, impatiences. Lorsque les réactions indésirables atteignent une intensité moyenne ou grave, réduire la posologie ou interrompre le traitement. **PRÉSENTATION:** Chaque comprimé de DIUCARDIN contient 50 mg d'hydrofluméthiazide.

INDÉRAL—une nouvelle conception
du traitement de l'hypertension

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

LABORATOIRES AYERST, division d'Ayerst, McKenna
& Harrison Limitée, Montréal, Canada



MEMBRE
ACFP

*déposé

4988/01/75F

revue de livres

ELLENBERGER, Henri F. — *À la découverte de l'inconscient*. Simep Éditions, Villeurbanne, 1974.

Cette histoire de la psychiatrie dynamique est la traduction française par J. Feisthauer de l'édition américaine: *The Discovery of the Unconscious — The History and Evolution of Dynamic Psychiatry*, qui parut en 1970 à New York à l'enseigne des Basic Books Inc.

Cette histoire de la psychiatrie rédigée par le professeur Henri F. Ellenberger, psychiatre de l'Hôtel-Dieu de Montréal, a déjà été traduite en langue allemande et en langue espagnole; une traduction en japonais est en préparation.

La diffusion de ce magistral ouvrage bientôt disponible en cinq langues est une réalisation de la Fondation européenne de la Culture, un organisme indépendant, sans caractère gouvernemental, politique ou confessionnel qui a pour but de promouvoir des activités scientifiques, éducatives ou culturelles d'expression européenne. Le docteur Ellenberger, qui est d'origine suisse, a déjà publié une centaine de publications portant sur la psychiatrie, la psychologie, la psychothérapie, la criminologie et l'histoire de la médecine.

Il a été élevé en France où il a acquis le baccalauréat français (Lettres-philosophie) à Strasbourg puis à Paris, enfin à Berne; il a obtenu le titre de docteur en médecine à Paris, en février 1934.

Son activité de pratique neuro-psychiatrique s'est déroulée en France, puis en Suisse. C'est en 1952, au cours d'un voyage d'études aux États-Unis d'Amérique, grâce à une bourse de l'American Swiss Foundation, qu'il fut appelé comme professeur à la Menninger School of Psychiatry à Topeka, dans l'État du Kansas, où il a occupé un poste de 1953 à 1959.

De 1959 à 1962, il a fait partie d'Allan Memorial Institute de l'Université McGill à Montréal.

En 1962, il a été nommé professeur de Criminologie à l'Université de Montréal, poste qu'il occupe toujours et il est en même temps psychiatre au département de psychiatrie de l'Hôtel-Dieu de Montréal.

Le docteur Henri Ellenberger, comme l'indique une note de l'éditeur, « a connu personnellement quelques-uns des piliers de la psychologie des profondeurs (C.G. Jung et plusieurs des premiers disci-

ples de Freud); il les a interviewés longuement et il a recueilli ainsi de nombreux renseignements inédits ».

L'ouvrage: *À la découverte de l'inconscient* résulte de minutieuses recherches accomplies pendant un peu plus d'une douzaine d'années. Fort volume de 772 pages au format 21 x 21, il comporte douze chapitres, un index des noms propres et des matières et trente-neuf illustrations. Les photographies ont été rapprochées de la description de l'œuvre ou de la biographie de l'auteur dont il est alors question.

Le docteur Ellenberger souligne dans sa préface que « l'édition française que nous présentons reproduit sans changements notables l'original américain qui, terminé à la fin de 1968, a paru en 1970. Depuis cette date, aucune donnée essentielle n'est venue modifier l'histoire de la psychiatrie dynamique ». L'auteur reconnaît que les considérations qui l'ont incité à écrire son volume étaient d'ordre historique et philosophique. « Du point de vue historique, il s'agissait de retracer l'histoire de la découverte et de l'utilisation par l'homme de son psychisme inconscient. Du point de vue philosophique ou plus exactement épistémologique, il s'agissait d'étudier la façon dont s'était constituée cette connaissance du psychisme inconscient et de préciser la place de celle-ci dans l'ensemble général de la science ».

Pour arriver à ce but ultime, le docteur Ellenberger a divisé son ouvrage en onze chapitres: 1 — *les ancêtres lointains de la psychothérapie dynamique*; 2 — *la genèse de la psychiatrie dynamique*; 3 — *la première psychiatrie dynamique (1775-1900)*; 4 — *les fondements de la psychiatrie dynamique*; 5 — *à l'aube d'une nouvelle psychiatrie dynamique*; 6 — *Pierre Janet et l'analyse psychologique*; 7 — *Sigmund Freud et la psychanalyse*; 8 — *Alfred Adler et la psychologie individuelle*; 9 — *Carl Gustav Jung et la psychologie analytique*; 10 — *Naissance et essor de la nouvelle psychiatrie dynamique*; 11 — *Conclusions*.

Le plan du premier chapitre porte dès l'abord sur la découverte de la psychiatrie primitive. Un tableau que l'on retrouve en fin de chapitre (page 42) souligne que le guérisseur est plus qu'un médecin, qu'il est la personnalité la plus considérée de son groupe social, qu'il doit son efficacité à sa personnalité, qu'il recourt à des techniques psychologiques pour traiter maintes maladies organiques.

Le rappel historique de la psychothérapie primitive transporte le lecteur aux quatre coins du mon-

de ; il s'arrête un moment (p. 22 et 23) à l'œuvre des Jésuites français auprès des Indiens du Nord-Est de l'Amérique où ces missionnaires ont été « surpris » de l'importance que les Hurons et les Iroquois attachaient à la satisfaction des désirs d'un individu tels qu'exprimés dans ses rêves : « Ce serait une cruauté et une espèce de meurtre de ne pas donner à un homme ce qu'il a songé ; car ce refus serait capable de le faire mourir » écrivait le Père Jésuite Paul Raguenu dans les Relations des Jésuites.

Cet exemple canadien démontre clairement le travail de bénédictin que le docteur Ellenberger a accompli. Sa méthodologie historique est admirable, car elle couvre toutes les civilisations à partir des plus anciennes allant de la Polynésie aux Aztèques du Mexique.

La psychothérapie primitive s'adressait aux domaines étendus de la perte et de la réintégration de l'âme, de la pénétration et de l'extraction de l'objet-maladie, de la possession et de l'exorcisme, de la guérison par la confession, par l'assouvissement des frustrations, par l'incubation, par l'hypnose, par la magie.

Le chapitre deux est consacré à la genèse de la psychiatrie dynamique. Il fournit l'occasion à l'auteur de faire connaître les figures historiques de Gassner, de Mesmer et de Puységur qui à la fin du 18^e siècle ont jeté les bases d'une première psychiatrie dynamique « comportant une doctrine de l'inconscient cohérente et plausible, ainsi qu'une thérapie efficace ».

Les chapitres suivants sont consacrés aux fondements de l'analyse psychologique avec Pierre Janet, de la psychanalyse avec Freud, de la psychologie individuelle avec Alfred Adler, de la psychologie analytique avec Carl Gustav Jung.

Un critique a souligné que « chacun de ces quatre grands systèmes est décrit en détail à la lumière de ses propres équipes et non de ceux des autres Écoles ».

La vie de Pierre Janet mérite d'être lue de la première à la dernière ligne, car elle apporte des révélations.

Le docteur Ellenberger traite — au moyen de données originales inédites — de la personnalité et de l'œuvre de Freud ; il réfute, en passant, un certain nombre de légendes « comme celle d'après laquelle Freud aurait été persécuté ou ostracisé » par des contemporains.

Le docteur Ellenberger remarque que les systèmes d'Adler et de Jung ne sont nullement des « déformations de la psychanalyse, mais bien des doctrines fondamentalement différentes de celles de Freud et celà, dès leur point de départ ».

Un analyste du travail du docteur Ellenberger a révélé « qu'une des principales innovations apportées par ce livre consiste dans la description de l'évolution de la psychiatrie analytique à l'intérieur de son contexte culturel et historique. L'influence de la philosophie des *Lumières* et du *Romantisme* sur la psychiatrie dynamique, celle exercée par Schopenhauer, Fechner, Bachofen, Darwin, Marx, Nietzsche et bien d'autres, sont analysées en détail. L'auteur propose « une interprétation générale des vicissitudes de la psychiatrie dynamique, basée sur une analyse des facteurs socio-économiques et politiques, des événements contemporains, des grands courants culturels et de la personnalité des pionniers ».

Le cachet particulier de cette histoire de la psychiatrie dynamique tient à l'étude de certains contextes culturels : *la Renaissance, le Baroque, les Lumières et le Romantisme*.

Moins connu des profanes, le contexte des *Lumières* mérite d'être défini comme « le mouvement spirituel conduisant à la sécularisation de la pensée et de l'État que Kant a défini : « *Les Lumières*, c'est la sortie pour l'homme de sa minorité, dans laquelle il s'était lui-même enfermé... Aie le courage de faire usage de ta propre raison ! telle est la devise des *Lumières* ». (p. 165)

Viennent aussi les nouvelles doctrines : le Marxisme et le Darwinisme, Darwin qui vécut de 1809 à 1882 et Marx, né en 1818, qui mourut en 1883.

Le tableau comparatif de la page 205 permet au lecteur de revoir les grands principes de deux courants philosophiques : le *marxisme* et le *freudisme*.

Karl Marx insiste sur les aspects économiques de la vie humaine ; pour lui, la culture d'une société est une superstructure construite sur l'infrastructure des relations entre les classes et les facteurs économiques, dont le but final serait l'établissement d'une société sans classes où l'homme ne serait plus aliéné.

Freud insiste sur l'importance de la sexualité ; pour lui, la vie consciente est une superstructure de l'inconscient et de son dynamisme conflictuel dont l'objectif ultime est d'« aboutir à une personnalité saine, libérée de ses conflits et parfaitement consciente d'elle-même ».



**lorsque l'oreille externe ou la chambre
antérieure de l'oeil sont menacées d'une
inflammation ou d'une infection**

Neo-Cortef

gouttes oto-ophtalmiques

Composition par ml:

Acétate d'hydrocortisone 15 mg (1.5%)

Sulfate de néomycine 5 mg

(corr. à 3.5 mg de néomycine base)

Présentation: Concentration à 1.5%, en flacons compte-gouttes de 5 ml.

Mode d'emploi: OEIL—Comme traitement d'attaque, instiller 1 ou 2 gouttes, toutes les heures pendant la journée et toutes les deux heures pendant la nuit. Une fois l'amélioration obtenue, réduire à 1 goutte trois ou quatre fois par jour. OREILLE—2 ou 3 gouttes dans le conduit auditif externe, deux ou trois fois par jour.

Contre-indications: Affections virales de la cornée et de la conjonctive; tuberculose oculaire; affections fongiques de l'oeil; infections purulentes aiguës et non traitées des yeux qui, comme d'autres affections d'origine microbienne, peuvent être dissimulées ou aggravées par le corticoïde.

Avertissement: L'emploi ophtalmique prolongé de corticostéroïdes peut entraîner, chez certains sujets, une augmentation de la pression intra-oculaire et, dans les affections causant un amincissement de la cornée, provoquer une perforation. Une documentation détaillée sur les réactions secondaires, les précautions, etc... est envoyée sur demande.

Neo-Cortef

onguent oto-ophtalmique

Composition par gramme:

Acétate d'hydrocortisone 5 mg (0.5%)

ou 15 mg (1.5%)

Sulfate de néomycine 5 mg

(corr. à 3.5 mg de néomycine base)

Présentation: Concentrations à 0.5% et 1.5%, en tubes de 3.5 g avec bec applicateur.

Mode d'emploi: OEIL—3 ou 4 applications par jour. OREILLE—1 à 3 applications par jour dans le conduit auditif externe.

731 MARQUE DÉPOSÉE: NEO-CORTEF CF 6849.1

Upjohn

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

Le docteur Ellenberger remarque que « les théories de Freud et de Jung sont éclairées par les « névroses créatrices » vécues et surmontées par leurs fondateurs respectifs ».

* * *

Dans l'espace restreint consacré aux livres parus, une véritable critique de l'ouvrage du docteur Ellenberger ne peut que se limiter à quelques points généraux concernant la forme et le fond du volume.

À la découverte de l'inconscient est un livre dont la facture littéraire est impeccable ou presque ; il est écrit dans un style simple exempt de néologismes douteux et de mots techniques hermétiques à l'entendement du profane.

La trame historique se développe dans un ordre remarquable et elle permet une vue d'ensemble des différents courants culturels qui ont fait de la psychiatrie une science de plus en plus rigoureuse. On y trouve des « renseignements inédits et souvent peu connus sur l'inconscient, sur les rêves et sur la psychopathologie sexuelle ».

La disposition du texte en trois colonnes, dont une réservée aux références bibliographiques, facilite la lecture. Les caractères choisis sont clairs et, sauf de rares coquilles, retiennent l'attention de celui qui veut connaître le fin du fin de l'histoire de la psychiatrie dynamique.

L'éditeur a pris soin de nous avertir : « Nous avons apporté à cet ouvrage de toute première importance un soin particulier. La composition a été allégée au maximum par une mise en page associant étroitement les notes, renvois, références bibliographiques et le texte lui-même ».

Le soussigné confesse que la lecture de l'ouvrage du docteur Ellenberger est fort agréable pour le profane, que l'histoire de la psychiatrie dynamique s'apprend sans effort et se retient aisément. Recommander la lecture d'« À la découverte de l'inconscient » ne court aucun risque, car peu de volumes disent autant de choses passionnantes sur un thème que personne ne doit ignorer. Une fois de plus, j'emprunte à un critique éclairé ses sages propos : « L'ensemble (de l'ouvrage) constitue pour les psychiatres, les psychologues, les sociologues et pour tous ceux qui s'intéressent à l'histoire de la culture universelle un élément central de connaissances et de réflexion ».

Ce beau livre cartonné vêtu d'une toilette tricolore attire le regard, et invite à la lecture.

Édouard DESJARDINS

MURSTAK, Édouard et MORISSET, Richard — *Viral immunodiagnosis*. Academic Press, Inc., édit., New York, 1974.

Les docteurs Édouard Kurstak et Richard Morisset ont assumé la tâche considérable de réunir en cinq faisceaux dix-sept des plus importantes communications présentées en août 1973, au Mont Gabriel Lodge, près de Montréal, lors du Symposium International sur « l'immunodiagnostic comparatif des infections à virus ».

Ce symposium a été remarqué grâce à la participation active de cent virologues, immunologues et oncologues venus d'Europe, d'Asie, des États-Unis d'Amérique et du Canada.


Le beau volume qui doit aux docteurs Kurstak et Richard Morisset de paraître à l'enseigne de l'Academic Press de New York, San Francisco et Londres, contient en supplément un article original intitulé : "The Application of RNA-DNA Cytohybridization to Viral Diagnostic" de Pagano et Eng-Shang Huang, sur une technique récente de diagnostic viral.

Les noms des signataires de *Viral Immunodiagnosis* sont internationalement connus; ce sont ceux des docteurs P. Atanasiu de Paris, Laurent Cauchy de Tours, G. Chevalier, S. Favre, Monique Henry, S. André Thomas, Etienne Hollande, Claude Lambré, P. Perrin, H. Tsiang de Paris, Thomas Bächli de Zürich, Paul Chrétien, I. Del Buono, Henry S. Distefano, Léon Dmochowski, Robert M. Dougherty, S. Hiraky, Ariel C. Hollinshead, Calderon Howe, Konrad C. Hsu, Eng-Shang Huang, Americo A. Marucci, André J. Nahmias, Joseph S. Pagano, Elizabeth S. Priori, William Rawls, S.L. Shore, Irwin I. Singer des États-Unis d'Amérique, Giulio Tarro de Naples, Italie, Munenutsy Hoshino de Nagoya, T. Shigematsu de FuKuoka, au Japon, Frances W. Doane de Toronto, Simon Garzon, Jean Joncas, Christine Kurstak, Melvin I. Marks, Peter Tijssen, Édouard Kurstak et Richard Morisset de Montréal, A.E. Kelen et D.A. McLeod d'Ottawa.

Les communications de ces participants préparées très souvent en équipe sont offertes à la lecture en cinq volets:

- 1 — *Immunoenzymatic Techniques in Virology and Viral Oncology*.
- 2 — *Immunofluorescence and Human Viral Diseases*.
- 3 — *Labeled Anti-viral Antibodies and Electron Microscopy*.
- 4 — *Electron Microscopy and Immunoelectron Microscopy in Viral Diagnosis*.
- 5 — *Progress in Viral Infection Diagnosis*.

L'envers de la médaille



La valeur du 'Valium' 'Roche'

D'un côté il y a le prix. De l'autre, une question éclipsée depuis quelque temps, la valeur.

Le Valium* Roche® est reconnu comme l'un des psychotropes les plus utiles, les plus efficaces et les plus importants de l'arsenal thérapeutique. C'est un médicament infiniment maniable, indiqué dans tous les états dominés par la tension, l'excitation, l'agitation, la peur ou l'agressivité. C'est aussi un myorélexant efficace contre une variété de troubles musculaires.

Mais par-dessus tout, le 'Valium' 'Roche' est un médicament éminemment sûr, même à des doses relativement fortes. Présenté sous diverses formes — suspension, comprimés, ampoules injectables — il est d'emploi commode.

Les médecins font confiance au 'Valium' 'Roche'. Non seulement parce qu'ils le connaissent de longue date, mais parce qu'ils savent que son efficacité a été évaluée

et confirmée par des milliers de travaux cliniques publiés continuellement partout dans le monde. Et Roche est le seul qui soit en mesure de fournir des renseignements scientifiques complets sur cette spécialité, comme sur toutes les autres spécialités dont il est l'inventeur.

C'est ce qui fait la valeur du 'Valium' 'Roche' — un produit qui, au contraire des autres diazépams, s'appuie sur autre chose que le prix.

'Valium' 'Roche' en bref:

Indications: Troubles émotifs: Le 'Valium' Roche est indiqué dans tous les cas où la tension, l'excitation, l'agitation, l'angoisse ou l'agressivité dominant ou aggravent le tableau clinique: anxiété aiguë et chronique, tension émotive, anxiété avec symptômes coexistants de dépression, maladies psychosomatiques ou organiques, céphalées tensionnelles, psychonévroses, syndrome obsessif-compulsif, troubles du sommeil, fatigue névrotique.

Troubles musculaires: Spasmes musculaires d'origine centrale ou périphérique accompagnés ou non par de la tension: états spastiques d'origine cérébrovasculaire, en particulier dans la paralysie cérébrale et l'athétose, hémiplégie, paraplégie, dystonie de torsion. Foulures et étirements, spasme musculaire d'origine rhumatismale

ou arthritique, hernies discales, syndrome dorso-lombaire, lumbago, accidents "en coup de fouet", fractures, myalgies.

Contre-indications: Myasthénie grave, hypersensibilité connue au médicament et, vu le manque de données cliniques, chez les nourrissons de moins de 6 mois.

Posologie: Troubles émotifs — Patients sur pieds: Dose moyenne pour adultes, cas légers à modérés: 2-10 mg deux à quatre fois par jour. Patients âgés et débiles: 2 mg une à deux fois par jour au début; augmenter graduellement selon les besoins et la tolérance.

Enfants: 1-2½ mg trois à quatre fois par jour au début; augmenter graduellement selon les besoins et la tolérance.

Patients hospitalisés: Cas graves ou aigus — Adultes: Jusqu'à 40 mg par jour (en doses fractionnées).

Spasticité: Adultes — Enfants: 2-10 mg trois à quatre fois par jour. (Remarque: les victimes d'athétose ou de paralysie cérébrale peuvent tolérer des doses allant jusqu'à 40 mg).

Spasmes musculo-osseux: Adultes: 2-10 mg trois à quatre fois par jour. Enfants: 2 mg deux ou trois fois par jour. Patients âgés et débiles: 2 mg deux fois par jour.

Présentation: 'Valium' 2 Roche: Comprimés sécables à 2 mg (blancs) 100, 1000. 'Valium' 5 Roche: Comprimés sécables à 5 mg (jaunes) 100, 1000. 'Valium' 10 Roche: Comprimés sécables à 10 mg (bleus) 100, 1000. Suspension 5 mg/5 ml, 100 et 400 ml.

Egalement disponible: Ampoules 'Valium' Roche 10 mg/2 ml, 5 et 25.

Renseignements sur demande

* Marque déposée du diazépam Roche

® Marque déposée

Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec



Quelques mots de la préface de *Viral Immunodiagnosis* aident à la perception des facteurs qui mettent au premier plan de l'actualité médicale les immuno-virus. Traduits en français, ils disent que: « la recherche sur les infections humaines à virus ont récemment connu un grand essor qui est largement dû à l'intérêt porté aux groupes de virus impliqués dans la production de tumeurs chez l'animal que l'on rencontre dans certains cancers humains. » Le virus DNA et RNA, surtout le virus herpétique et l'oncornavirus, ont été retrouvés dans certaines variétés de cancers humains, comme le lymphome de Burkitt, la maladie de Hodgkin et certains cancers de l'utérus, de la prostate, du nasopharynx et du sein.

Pour ne pas commettre d'erreur de traduction, qu'il me soit permis de citer le texte qui dit: "The theory of the implication of virus in carcinogenesis is being considered more seriously since the demonstration of the presence of viral particles or viral factors belonging to the group of animal oncogenic viruses in certain tumor cells and/or that of homologous antibodies in the sera of patients with cancer. These facts cannot remain without influencing the diagnosis of viral infections in hospital laboratories, a sector which had long been neglected by oversight or under the pretext that the therapy of viral diseases is not yet sufficiently advanced. There exists a too large a number of hospital where no diagnosis whatsoever is made for viral diseases ».

Cette ouverture d'esprit vers une autre cause d'origine d'un cancer humain élargit l'éventail étiologique de cette science, connue maintenant sous le nom d'oncologie.

L'œuvre accomplie par nos collègues Édouard Kurstak et Richard Morisset est méritoire, car avoir pu réunir en 1973 plus de cent virologues d'Europe, d'Amérique et d'Asie est déjà un coup d'état, d'avoir rassemblé à Montréal ces savants qui regardent l'avenir avec confiance indique clairement que la voie du progrès passe par l'axe Montréal-Ottawa-Toronto sans oublier les lignes de bifurcation qui suivent des lignes brisées vers Québec, Sherbrooke, Kingston, Hamilton.

La réunion en un volume de travaux majeurs sur une question d'actualité facilitera l'enseignement dans le domaine d'avant-garde de l'immunodiagnostic viral; ce livre est à recommander aux médecins désireux de s'instruire des progrès scientifiques, aux résidents anxieux de se tenir au point, aux étudiants en médecine soucieux de leurs prochaines obligations de faire profiter leurs futurs malades des récentes connaissances de nos chercheurs.

L'analyse de ce beau livre de Kurstak et Morisset ne peut qu'encourager le profane à faire confiance au futur.

Une seule ombre au tableau: la faible part attribuée à la langue française. En pouvait-il être autrement? En 1975, les journaux médicaux scandinaves, japonais, chinois, italiens pour n'en citer que quelques-uns, ont déjà opté pour diffuser leurs travaux en langue anglaise.

Souhaitons qu'un jour prochain puissent paraître parallèlement et simultanément des versions françaises, tout au moins celles des participants francophones.

Cette remarque ne veut en rien minimiser les efforts remarquables que les éditeurs Édouard Kurstak et Richard Morisset ont déployés pour attirer en notre pays les meilleurs virologues du monde.

Leur meilleure récompense serait que le volume *Viral Immunodiagnosis* soit considéré au moment présent comme un livre de prophéties.

Édouard DESJARDINS

DOUVILLE, Raymond — Yves Phlem dit Yvon le breton, ancêtre des familles Hivon. Bien Public, Trois-Rivières, 1975.

Cette brochure d'une trentaine de pages, écrite par Raymond Douville de Trois-Rivières et membre des Dix, rapporte les tribulations d'un guérisseur à Sainte-Anne-de-la-Pérade au XVIII^e siècle.

Cet ouvrage sans prétention est illustré de jolies reproductions; celle de la page couverture représente l'église de Ploujean (Finistère) qui est due à l'atelier Pierre Artaud et Compagnie.

L'auteur, comme on l'apprend en lisant la préface du curé C.-H. Lapointe, est né à Sainte-Anne-de-la-Pérade et il est un des principaux animateurs de l'histoire de sa paroisse natale.

Raymond Douville a, en 1973, dans un Cahier des Dix, brossé un tableau des lieux où se sont déroulées les tribulations du guérisseur Yves Phlem. Plus tôt, en 1950, il avait dans le numéro 15 des Dix, décrit la carrière même d'Yves Phlem dit Yvon le breton qui exerçait sans y avoir droit, mais parfois avec succès, l'art de la chirurgie; il se limitait toutefois aux cas mineurs.

Raymond Douville veut cette fois réhabiliter « la mémoire et aussi la réputation (d'Yves Phlem) en (se) se basant sur sa vie familiale exemplaire, son inlassable dévouement à l'endroit de ceux qui avaient recours à lui. »

crisset
fiance
attri-
autro-
naves,
quel-
avaux
arâtre
ançai-
ranco-
es ef-
uratak
er en
lume
ment
ROINS
reton,
nières.
écrite
mbre
eur à
jôlies
sente
telier
éface
le-la-
s de
des
rou-
Plus
Dix,
n le
rfois
ote-
e la
en
son
tient
DA



**Lorsque des
symptômes
gastro-intestinaux
nécessitent un
antispasmodique
synthétique puissant,
recourez à l'action
de Robinul®.**

Robinul (glycopyrrolate) procure une suppression rapide, prolongée et prononcée de l'hypermotilité; c'est pourquoi il est un agent de grande efficacité dans les malaises intestinaux d'origine fonctionnelle aussi bien que dans les spasmes et l'irritabilité du côlon. L'action de Robinul est plus sélective au niveau de tractus gastro-intestinal.

Robinul®

glycopyrrolate, 1 mg

Disponible aussi:

Robinul®-PH

glycopyrrolate, 1 mg
et phénobarbital, 16.2 mg, (1/4 gr) par comprimé

Robinul® Forte

glycopyrrolate, 2 mg

Robinul®-PH Forte

glycopyrrolate, 2 mg, et phénobarbital,
16.2 mg (1/4 gr) par comprimé

Pour informations complètes quant à la prescription,
consulter la documentation sur le produit ou le Compendium.

A·H·ROBINS

La Compagnie A. H. Robins du Canada, Ltée, Montréal, Québec

Ce témoignage de Douville s'inscrit en contestation de l'opinion que les Ahern ont exprimé dans leurs « Notes pour servir à l'histoire de la Médecine », pages dans lesquelles « ils semblent avoir pris un sadique plaisir à triturer la mémoire de ce guérisseur-né, à qui pourtant ses concitoyens auraient volontiers élevé une statue, si c'eût été l'usage dans ce tranquille village de Sainte-Anne-de-la-Pérade où régnait alors, en reine et maîtresse, Madeleine de Verchères, auprès de son irascible mari, Pierre-Thomas de Lanaudière, sieur de la Pérade. »

Yves Phlem vit le jour à Ploujean en banlieue de Morlaix, Basse-Bretagne. Il quitta Saint-Malo pour la Nouvelle-France où il épousa Marie-Madeleine Lereau ou Levreau à Sainte-Famille de l'Île d'Orléans, le 8 avril 1724.

Le 9 juin 1727, un acte de vente décrit Yves Phlem comme un « maistre chirurgien demeurant à Sainte-Anne ».

À l'époque, Sainte-Anne-de-la-Pérade n'avait pas de chirurgien et ses citoyens devaient recourir aux bons offices du docteur François Herbecq de Batiscau.

Yves Phlem, reconnu comme chirurgien à ses débuts, dut pour des raisons compréhensibles se contenter du titre de « soi-disant chirurgien ». Il fut à l'occasion d'un cas célèbre, celui de Jean Bilodo traité par lui en 1735 et 1736, obligé de comparaître en justice où on l'accusait de n'avoir « aucune qualité officielle pour afficher et exercer la profession de chirurgien ».

Les chirurgiens en titre de Québec avaient délégué, comme leur représentant, Jourdain Lajus « le major des médecins qui jouissait de beaucoup de prestige et de considération ».

Tous les habitants de la paroisse de Sainte-Anne-de-la-Pérade signèrent une requête en faveur d'Yves Phlem; on y retrouve ce témoignage d'une cousine de Madeleine de Verchères, Marie-Jeanne d'Aubusson du Verger, qui déclarait : « avoir été complètement guérie d'un coup d'épée que j'avais en travers la main que j'avais dangereusement offensée, muscles et nerfs coupés ».

La cause d'Yves Phlem se termina par une décision du tribunal, en date du 13 avril 1737, qui ne fut guère favorable au pauvre Phlem qui « sera tenu de prendre les lettres de chirurgien du sieur Lajus, lieutenant ou premier chirurgien du Roy ». Ce qui signifiait que Phlem ne pouvait exercer son métier sans la tutelle du docteur Jourdain Lajus.

Raymond Douville ajoute dans son récit (p. 23) : qu'en réalité, il existait une maîtrise des arts en Nouvelle-France, particulièrement en chirurgie et en droit coutumier. Phlem feignait de l'ignorer et peut-être même l'ignorait-il. Mais les autorités savaient que depuis 1658 alors que Jean Madry devenait ici lieutenant du premier chirurgien du Roy avec pouvoir d'établir la maîtrise de barbier-chirurgien, toujours un membre de la profession fut habilité à exercer cette fonction. Après Jean Madry, qui se noya en 1669, ce fut le chirurgien Gervais Beaudoin lequel décéda en 1700. Et depuis 1709, c'était précisément Jourdain Lajus.

Or, Phlem, breton entêté, « s'obstina à ne pas tenter d'obtenir son brevet de chirurgien ». Yves Phlem n'avait pas que des succès à son actif; en 1738, 1739 et 1742, Nicolas Marion, Paul Desmarais et Gabriel Desmarais eurent le tort de décéder en la maison de sieur Yves Phlem qu'ils étaient venus consulter.

Phlem mourut le 26 septembre 1749 et il fut inhumé le lendemain sous le nom de « Yves Phlem dit Yvon ».

Raymond Douville termine sa courte biographie d'Yves Phlem par ces phrases empreintes d'humour : « ...Lors de l'inventaire des biens de Phlem... il n'est fait mention d'aucun instrument de chirurgie, pas même du plus élémentaire bistouri. Le notaire a peut-être inscrit tout simplement ces outils rudimentaires dans l'inventaire des objets de cuisine. »

Cette intéressante monographie de Raymond Douville nous a permis de prendre connaissance de deux collections historiques éditées par le Bien Public de Trois-Rivières : la collection « Notre passé » et la collection « Nos vieilles familles ».

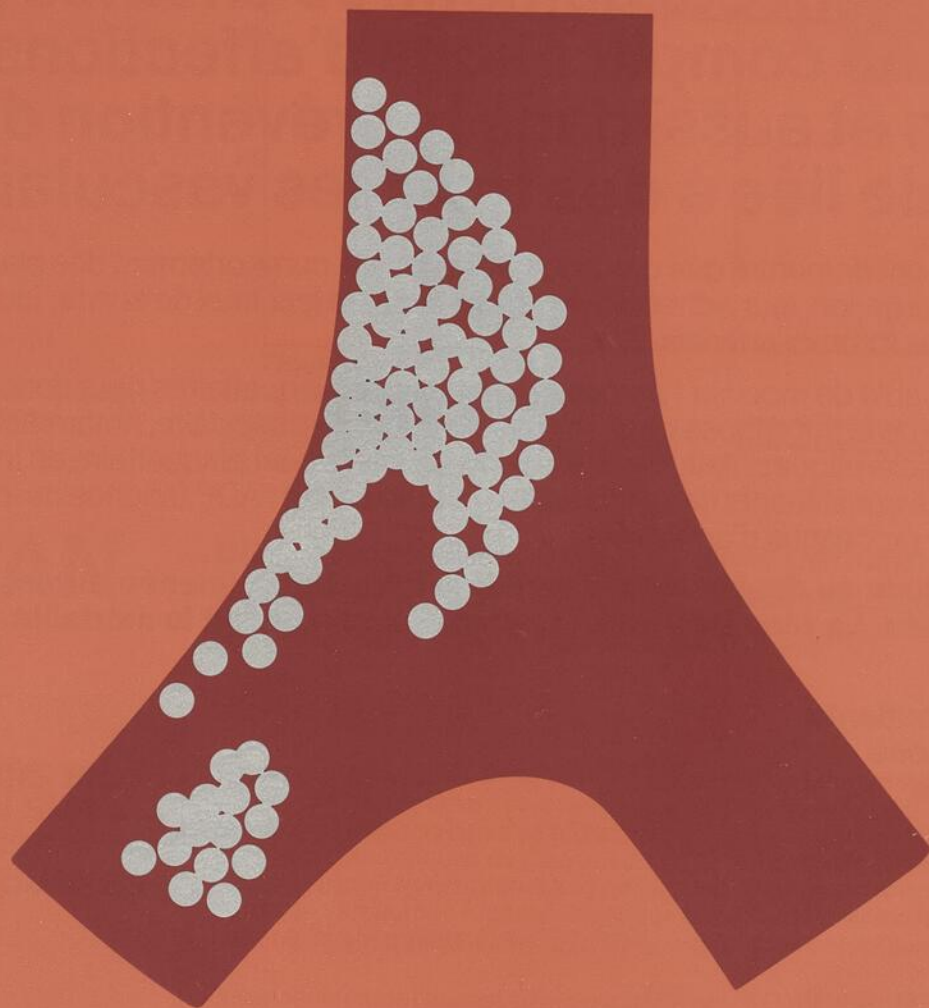
La disparition du « Mauricien Médical » a privé les médecins d'une littérature historique médicale et paramédicale. Ils seront reconnaissants à Raymond Douville de leur avoir prouvé que les belles histoires de la Mauricie ont retrouvé sous sa plume la matière à lire que leur avaient fait connaître Auguste et Philippe Panneton mieux connus sous leurs pseudonymes : Sylvain et Ringuet.

Édouard DESJARDINS

TUBIANA, R. — *Les monographies du groupe d'étude de la main : Les mutilations de la main*. Expansion scientifique, Paris, 1975.

Un très beau volume illustré, qui fait partie de la collection dirigée par R. Tubiana de Paris intitulé : « Les monographies du groupe de la main », vient de paraître.

Après l'âge de 40 ans... les affections thrombo-emboliques sont la principale cause de décès dans la population masculine du Canada*



Pour le traitement de la maladie thrombo-embolique

ANTURAN[®]

Un progrès majeur de la médecine canadienne

Geigy

Au cours de la dernière décennie, on n'avait assisté à aucun progrès marquant dans le traitement des affections thrombo-emboliques... jusqu'à ce que

ANTURAN[®]

"...ait amélioré le taux de survie chez un certain nombre de patients gériatriques, cette amélioration ayant été démontrée chez les patients souffrant de complications d'affections artérielles et aussi dans la prévention d'une issue fatale liée à des troubles vasculaires."⁶

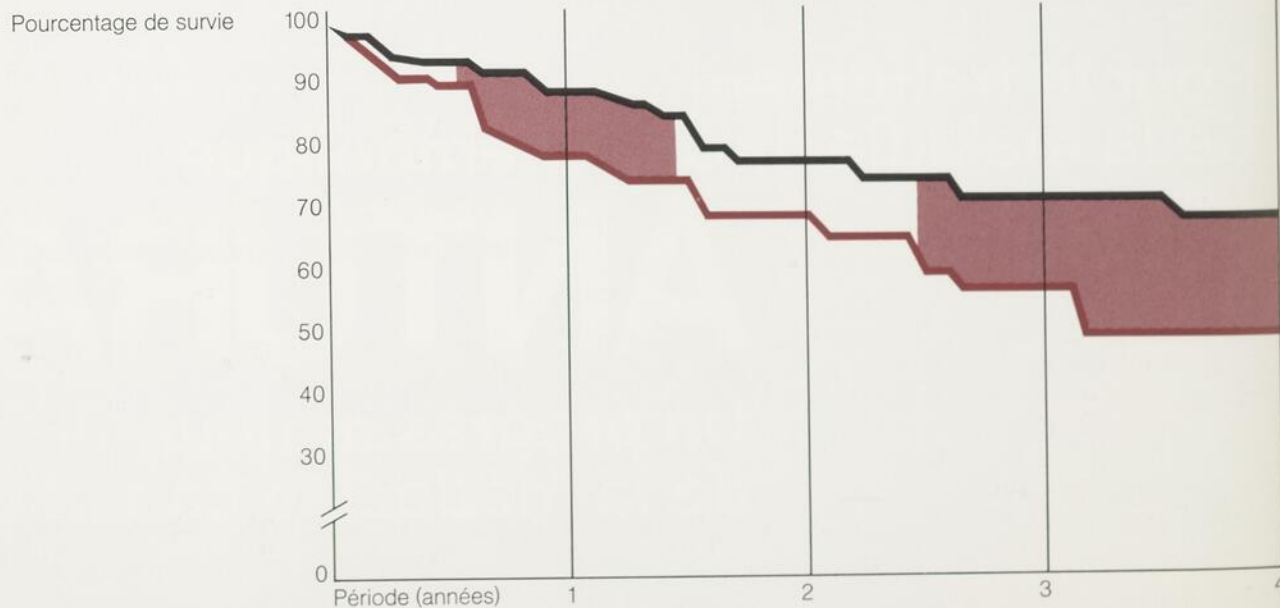
Des études^{1, 2, 3, 4, 5} ont démontré que des anomalies dans le comportement des plaquettes sanguines, c'est-à-dire: leur agrégation, leur adhésivité et la réduction de leur taux de survie, jouent un rôle principal dans la formation des thrombi artériels.

Un médicament capable de modifier l'agrégation et la survie plaquettaires peut donc être utile pour réduire la fréquence de la thrombose dans la maladie thrombo-vasculaire, notamment en présence d'altérations athérosclérotiques. Anturan agit sur le comportement plaquettaire en inhibant la libération d'éléments constitutifs des plaquettes — par exemple l'ADP (adénosine-diphosphate) — et régularise ainsi le processus d'agrégation.

Résultats d'une étude au double insu, à variation intra-sujet⁶, menée durant 4 ans chez 291 patients hospitalisés. Le résultat d'intérêt primordial concernait la mortalité.

Anturan chez les patients souffrant d'affections athérosclérotiques

Après 3 ans, près de 50% des patients traités avec un placebo étaient décédés — tandis que plus de 70% des patients traités avec Anturan étaient toujours en vie



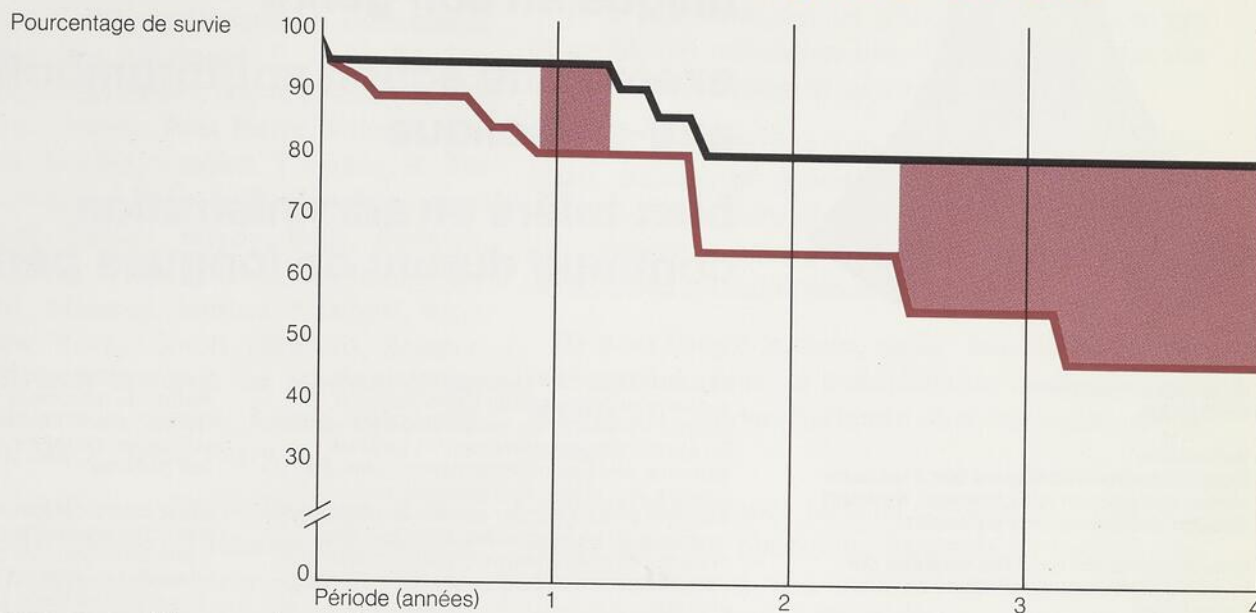
Seuls les décès dus à des causes vasculaires ont été pris en considération dans la compilation statistique.

Les parties en rouge représentent les périodes durant lesquelles la différence dans les taux de survie parmi les deux groupes est significative sur le plan de la statistique. (P < 0.05).

— Groupe Anturan — 82 patients
— Groupe placebo — 84 patients

Anturan chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde...

Après 4 ans, près de 50% des patients traités avec un placebo étaient décédés – tandis que plus de 80% des patients traités avec Anturan étaient toujours en vie



Seuls les décès dus à des causes vasculaires ont été pris en considération dans la compilation statistique.

Les parties en rouge représentent les périodes durant lesquelles la différence dans les taux de survie parmi les deux groupes est significative sur le plan de la statistique. ($P < 0.05$).

ANTURAN

Bien toléré durant de longues périodes d'administration continue⁶. Les réactions graves ont été rarement liées à son emploi.

ÉTUDE CANADIENNE EN COPARTICIPATION SUR LA PRÉVENTION DES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX

Une importante étude, visant à évaluer l'effet d'Anturan et de l'aspirine, administrés séparément et en association, ainsi que l'effet d'un placebo, dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux, a été entreprise dans plusieurs centres neurologiques du Canada en 1972. Cette étude a été stimulée par les résultats prometteurs d'abord obtenus avec Anturan dans le traitement à court terme de l'amaurose fugace⁵, ainsi que dans l'amélioration de la survie des patients ayant présenté des accidents vasculaires cérébraux⁶.

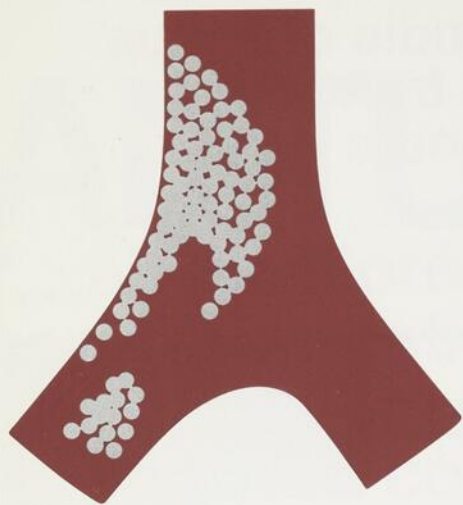
Dans cette étude, qui est subventionnée par le Conseil de recherches médicales, les chercheurs ont basé leur évaluation sur les résultats suivants:

- capacité du produit d'enrayer à long terme les épisodes d'ischémie;
- capacité du produit de prévenir les accidents vasculaires cérébraux;
- capacité du produit de prolonger la vie en prévenant les accidents vasculaires mortels.

L'importance capitale de cette étude sur le plan de la thérapeutique vient de ce qu'elle intéresse un des principaux domaines de la pathologie, à savoir les troubles vasculaires et leurs conséquences. Il est indispensable qu'elle soit menée à bonne fin; pour en arriver à des conclusions valables, elle devra se poursuivre pendant encore deux ou trois ans, selon le nombre de sujets que l'on pourra y admettre.

Étant donné l'utilisation croissante d'Anturan pour le traitement de la maladie thrombo-embolique, on s'inquiète de ce que l'étude puisse ne pas être achevée. Au nom des directeurs de l'Étude canadienne en coparticipation sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux, Geigy désire attirer l'attention de tous les médecins sur cet important projet et les invite à diriger aussi souvent que possible les patients répondant aux conditions d'admission sur l'un des centres neurologiques participants.

ANTURAN®



Guide de prescription ANTURAN

Indications

- 1 **Etats thrombo-emboliques liés à un comportement plaquettaire anormal, donnant lieu aux manifestations suivantes:**

thrombo-embolie chez les malades porteurs de prothèses cardiaques ou vasculaires

thrombose veineuse récurrente

thrombose lors de shunt artério-veineux

- 2 **Goutte chronique, tant à la phase inter-critique ou silencieuse qu'au stade de l'arthrite goutteuse.**

Posologie et administration

Dans les états thrombo-emboliques, la posologie habituelle est de 600 à 800 mg par jour, en doses fractionnées. On recommande de ne pas dépasser la dose de 1000 mg par jour (soit 20 mg/kg pour un poids de 50 kg).

Dans la goutte, la posologie habituelle est de 200 à 400 mg par jour, en doses fractionnées. On peut augmenter cette posologie moyenne jusqu'à 800 mg par jour, si nécessaire, ou la réduire à 200 mg une fois que l'urémie a été abaissée de façon satisfaisante.

On recommande de prendre Anturan aux heures des repas.

Contre-indications

La sécurité d'Anturan n'a pas été établie dans la grossesse. Ulcère gastro-duodénal en évolution. Antécédents d'hypersensibilité au médicament. Affection hépatique ou rénale grave, sauf dans les cas où l'aggrégation plaquettaire est en cause.

Mises en garde

Eviter la salicylothérapie conjointe, si l'on ne peut exercer une surveillance étroite en cours de traitement, et ce, pour les raisons suivantes:

Références bibliographiques:

- 1 Mustard, J.F.: Semin. Hematol. 5:91-106, 1968.
- 2 Mustard, J.F., et coll.: Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic diseases. Thromb. Diath. Hemorrh. Suppl. 21:131-158, 1966.
- 3 Genton, E.: Stroke, Vol. 5, mars-avril 1974.

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

un régulateur de la fonction plaquettaire unique en son genre

exerce une action antithrombotique et anti-embolique

bien toléré en administration continue durant de longues périodes

- i) Les salicylates sont susceptibles de provoquer une prolongation imprévisible et parfois importante du temps de saignement. En association avec Anturan, ils peuvent entraîner des épisodes hémorragiques. Par conséquent, si lors du traitement avec Anturan, on doit donner en même temps de l'aspirine ou un congénère chimique, les malades devront être avertis de signaler immédiatement tout épisode hémorragique anormal.
- ii) Les salicylates et les citrates antagonisent l'action uricosurique d'Anturan et peuvent de ce fait interférer avec l'élimination de l'acide urique.

L'administration d'Anturan nécessite de la prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal cicatrisé.

Précautions

Les patients traités avec Anturan doivent être soumis à une surveillance étroite et il est conseillé d'effectuer des numérations globulaires périodiques en cours de traitement. Egalement, administrer avec prudence aux patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la phénylbutazone et aux autres pyrazolés.

De récents rapports ont indiqué qu'Anturan potentialise les effets des sulfamides tels que la sulfadiazine et le sulfisoxazole. D'autres composés pyrazolés, comme la phénylbutazone, potentialisent les effets hypoglycémiantes des sulfonilurées. On a également signalé que la phénylbutazone intensifie les effets de l'insuline chez les diabétiques. Il est par conséquent recommandé d'user de prudence lorsque l'on administre Anturan conjointement avec l'insuline, les sulfamides, les agents hypoglycémiantes sulfonilurés et d'une manière générale, avec tous les agents qui déplacent d'autres substances de leurs points de fixation à la sérum-albumine ou qui sont déplacés par elles.

En raison de sa puissance comme uricosurique, Anturan peut précipiter, chez les patients atteints d'hyperuricémie, une lithiase urinaire et des coliques néphrétiques,

notamment au cours des premiers stades de traitement. C'est pourquoi il convient de prescrire des liquides en quantité suffisante, de même que des alcalins, à ces patients.

Etant donné qu'Anturan modifie le comportement des plaquettes et que, par conséquent, il interfère avec l'un des éléments du système de coagulation sanguine, il convient d'user de prudence si on l'administre conjointement avec certaines antivitamines K, celles-ci inhibant aussi la coagulation par un mécanisme différent. On devra faire des vérifications régulières du temps de saignement.


Réactions indésirables

Lors du traitement avec Anturan, les maux de estomac ont été les réactions observées le plus fréquemment. Le médicament peut aussi aggraver ou réactiver l'ulcère gastro-duodénal. On a également signalé des cas d'hémorragie gastro-intestinale.

Des éruptions cutanées ont été signalées. Ces cas sont rares, mais s'ils se produisent, ils justifient un arrêt du traitement. L'anémie, la leucopénie, l'agranulocytose et la thrombopénie sont rarement liées à l'administration d'Anturan.

Présentations

Anturan 100 mg

Chaque comprimé blanc, sécable, portant le sceau , est dosé à 100 mg de sulfapyrazone, qualité Geigy. Flacons de 100 et 1,000.

Anturan 200 mg

Chaque dragée blanche, portant le sceau , est dosée à 200 mg de sulfapyrazone, qualité Geigy. Flacons de 100 et 500.

Renseignements complets sur demande.

- * D'après des données de Statistiques Canada

Geigy

Dorval, H9S 1B1, Qué.

Cet ouvrage est une production scientifique multinationale du Groupe d'étude de la main: le G.E.M. qui compte 90 membres. La France est représentée par Achach, Allien, Alnot, Aubriot, Banzet, Baux, Bureau, de la Caffinière, Chancholle, Colson, Dufourmentel, Duparc, Esteve, Gangolphe, Glicenssein, Jean Gosset, Goumain, Grossiord, F. Iselin, M. Iselin, Jouglard, Kapandji, Malex, Merle d'Aubigné, Michon, Motel-Fatio, Mouly, Petit Pierre, Pillet, Rabischong, Razemon, Rouillet, Souquet, Thomine, R. Tubiana, Valentin, Vilain. Les États-Unis comptent dans le groupe G.E.M. Barsky, Beasly, Belle, Boswick, Boyes, Brand, Curtis, Flatt, Hunter, Kaplan, Kleinert, Lane, Littler, Mateson, Milford, Nalebuff, Rordan, Smith (New York), Smith (Boston), Spinner, Swanson. La Grande-Bretagne est représentée par Brooks, Fisk, Harrison, James, Lamb, Pulvertaft, Robins, Seddon, Stack, Winn Parry.

On remarque également d'Italie les noms de Brunelli, Morelli, Salvi, Bedeschi, Bonola; d'Allemagne, celui de Buck-Gramcko; d'Autriche, ceux de Trojan, Milesi; d'Australie, celui de Hueston; de Suède, ceux de Isaksson, Mannerfelt, Moberg; de Hollande, ceux de Landsmeer, Vander Meulen; de Suisse, celui de Verdan; d'Argentine, celui de Zancolli; de Finlande, celui de Vainio; le seul représentant de G.E.M. au Canada est le docteur M.A. Entin de Montréal.

* * *

Le livre « Les mutilations de la main » a été écrit sous la direction de Jean Gosset; il s'agit d'un fort beau volume de 120 pages comportant 190 figures en noir et blanc.

L'introduction a été écrite par Jean Gosset dont ci-dessous nous reproduisons le texte complet, qui exprime mieux que nous le ferions, les raisons qui ont présidé au plan de l'ouvrage. Voici l'excellente explication de Jean Gosset de Paris :

« Les mémoires qui vont suivre se suffisent à eux-mêmes. Une introduction est peut-être superflue.

Toutefois nous voudrions souligner l'importance de quelques principes thérapeutiques dans les mutilations de la main. La plupart des articles suivants concernent le traitement tardif des mains mutilées. Beaucoup de difficultés que le spécialiste rencontre auraient pu être minimisées si le traitement d'urgence des plaies graves de la main avait été mieux conduit qu'il ne l'est généralement.

Neuf fois sur dix une plaie de la main est soignée par un chirurgien généraliste. C'est un fait inévitable. On n'obtiendra jamais que la majorité des

plaies graves de la main soit dirigée d'urgence vers des centres spécialisés.

Selon nous :

1) le traitement de ces grandes plaies ne pose pas de problèmes techniques bien difficiles au-dessus des moyens des chirurgiens généralistes;

2) les résultats que l'on peut obtenir devant des plaies fraîches et graves avec des moyens simples seront toujours très supérieurs à ceux qu'un spécialiste chevronné pourra obtenir tardivement en usant de techniques complexes et délicates;

3) sous l'angle humain, social, fonctionnel et surtout psychologique, la multiplication des temps opératoires est toujours fâcheuse chez les blessés de la main;

4) les plus grands facteurs d'échecs que l'on rencontre dans les opérations itératives tiennent à des cicatrices vicieuses et à toutes les conséquences d'une immobilisation prolongée et d'une absence d'utilisation de la main : enraidissements articulaires, atrophie musculaire, décalcification osseuse, sclérose conjonctive. Plus importante que tout, et sans doute encore mal connue dans ses mécanismes intimes, est la perte de coordination volontaire des mouvements complexes, une altération des mécanismes inconscients de la liaison cérébro-musculaire.

Nous avons l'absolue conviction que si le traitement initial des grands traumatismes de la main était mieux connu, mieux conçu par les chirurgiens généralistes (et ce n'est pas là un problème technique), les spécialistes obtiendraient de meilleurs résultats dans des interventions secondaires qui resteront nécessaires mais rencontreront moins d'obstacles.

Nous sommes persuadés que le devenir d'une main profondément lésée dépend pour une grande part du traitement initial. L'avenir se joue dans les deux premières semaines qui suivent l'accident.

Toute politique qui consisterait à répandre chez les chirurgiens généralistes l'idée communément admise que la chirurgie de la main doit être réservée à des spécialistes est néfaste. Il nous faut, au contraire, faire savoir qu'il y a deux sortes de chirurgie des traumatismes de la main : une chirurgie d'urgence et une chirurgie réparatrice secondaire qui ne s'adresse qu'aux échecs, aux imperfections et aux impossibilités de la première. Si celle-ci se perfectionnait, le recours à la seconde s'amoinerait. Elle serait plus efficace et les malades, en définitive, y gagneraient.

SI VOUS DIAGNOSTIQUEZ UNE HYPERTENSION ESSENTIELLE PERMANENTE



PENSEZ AUX
AVANTAGES DE

SUPRES*

(méthyldopa et chlorothiazide)

EFFICACITÉ

SUPRES* contient deux agents qui se sont révélés efficaces pour réduire la tension artérielle tant en position couché que debout.

PROTECTION DES ORGANES VITAUX

SUPRES* contribue à protéger les organes vitaux contre les effets nocifs de l'hypertension.

SIMPLICITÉ DE LA POSOLOGIE

SUPRES* permet d'établir facilement la posologie, contrairement à certains autres antihypertenseurs qui nécessitent une posologie compliquée.

CONVIENT À UNE GRANDE VARIÉTÉ D'HYPERTENDUS

SUPRES* convient à une grande variété d'hypertendus, y compris ceux qui souffrent de maladies respiratoires chroniques ou d'insuffisance cardiaque congestive.

SUPRES*

(méthildopa et chlorothiazide)

INDICATIONS

Hypertension essentielle permanente.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE

La dose d'attaque est habituellement de un comprimé SUPRES* 150 ou SUPRES* 250, deux fois par jour, pendant les 48 premières heures. Ensuite, l'on peut modifier la posologie quotidienne en y soustrayant un comprimé ou en y ajoutant un ou deux comprimés, de préférence à intervalles d'au moins deux jours, jusqu'à l'obtention d'effets satisfaisants. La dose quotidienne maximale que nous conseillons est de 3,0 g de méthildopa et de 1,0 à 2,0 g de chlorothiazide (12 comprimés SUPRES* 150 ou 8 comprimés SUPRES* 250 respectivement). Quand la dose maximum ne parvient pas à maîtriser de façon adéquate l'hypertension, l'on conseille d'y ajouter du méthildopa seul afin d'obtenir le maximum d'effets antihypertensifs. Les malades dont la fonction rénale est altérée peuvent nécessiter de plus petites doses que les sujets dont la fonction rénale est normale. Chez des personnes plus âgées, atteintes d'affections artériosclérotiques vasculaires graves, on a attribué des syncopes à une sensibilisation accrue; on peut éviter ces réactions en diminuant la dose de SUPRES*.

S'il est nécessaire d'accroître la dose, l'on conseille de commencer par la prise du soir afin d'atténuer les effets sédatifs (ces effets ont parfois lieu au tout début du traitement ou lorsqu'on augmente la dose) sans aggraver l'hypotension orthostatique du matin.

SUPRES* peut à l'occasion causer de l'accoutumance au début ou vers la fin du traitement; toutefois elle se produit surtout entre le deuxième et troisième mois. En accroissant la posologie de SUPRES* ou celle de l'un ou de l'autre des composants de façon individuelle, l'on réussit souvent à équilibrer la tension artérielle.

Substitution d'agents antihypertensifs:

On peut donner SUPRES* à des hypertendus traités aux thiazides en cessant simplement l'administration de ces derniers. Le traitement au SUPRES* peut être institué chez des malades soumis à des ganglioplogiques ou à la guanéthidine en décroissant dès le début la posologie de moitié avec sevrage graduel au fur et à mesure que l'on ajoute SUPRES*. L'adjonction graduelle de SUPRES* peut assurer une période de transition sans à-coups, de pair avec une maîtrise optimale de la tension. Il est possible d'amorcer un traitement au SUPRES* chez la plupart des malades auxquels on administre déjà des antihypertenseurs (par exemple la réserpine, l'hydralazine et des antihypertenseurs qui appartiennent au groupe des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase), en cessant l'administration de ces médicaments. Dans le cas de traitement antihypertensif antérieur, on doit limiter la dose d'attaque de SUPRES* 150 ou SUPRES* 250 à un comprimé par jour en l'augmentant au besoin à intervalles d'au moins deux jours.

CONTRE-INDICATIONS

Affection hépatique en évolution telle que l'hépatite aiguë et la cirrhose évolutive; sensibilité reconnue au chlorothiazide ou au méthildopa; phéochromocytome; inapproprié dans les cas d'hypertension bénigne ou labile réagissant à un traitement au moyen de sédatifs légers ou de diurétiques dérivés du thiazide employé seul; anurie, grossesse et allaitement (voir "Mise en garde"). Utiliser avec prudence chez des sujets ayant des antécédents de maladie ou d'insuffisance hépatiques.

MISE EN GARDE

Les thiazides traversent le placenta et sont présents dans le sang ombilical. C'est pourquoi l'usage de SUPRES* en présence de grossesse avérée ou soupçonnée exige que l'on soupèse les avantages pour la mère en regard des risques éventuels pour le fœtus: ictere du fœtus ou du nouveau-né, thrombocytopenie et d'autres réactions défavorables observées chez l'adulte.

Comme les thiazides apparaissent dans le lait de la mère, supprimer le médicament pendant l'allaitement ou demander à la mère de cesser d'allaiter. Les études sur le méthildopa en présence de grossesse sont encore limitées.

Le chlorothiazide peut déclencher ou aggraver l'hyperazotémie. Le médicament peut produire des effets cumulatifs chez les malades souffrant d'insuffisance rénale. Interrompre le médicament si l'on note de l'hyperazotémie ou de l'oligurie pendant le traitement d'une néphropathie évolutive grave. Utiliser avec prudence en présence d'insuffisance hépatique ou de maladies évolutives du foie parce que les moindres perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se présenter chez des malades ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. On a rapporté que les dérivés des sulfamides, y compris les thiazides, peuvent déclencher ou exacerber le lupus érythémateux disséminé.

Il faut surveiller étroitement toute modification de la tension artérielle surtout au début du traitement quand le chlorothiazide est utilisé en même temps que d'autres antihypertenseurs. Il faut réduire de moitié au moins la posologie de ces médicaments, surtout des ganglioplogiques, parce que le chlorothiazide potentialise leur action.

On doit administrer des comprimés de potassium à enrobage entéro-soluble seulement lorsque c'est indiqué ou lorsqu'il n'est pas possible de recourir à un supplément suffisant de potassium au régime alimentaire. On a rapporté des lésions non spécifiques de l'intestin grêle consistant en sténose avec ou sans ulcération après l'usage de comprimés de potassium à enrobage entéro-soluble seuls ou associés à des

diurétiques buccaux. Ces lésions ont causé de l'obstruction, des hémorragies et des perforations. Il a souvent fallu recourir à la chirurgie et des décès sont survenus. En cesser immédiatement l'emploi en présence de douleurs et de distension abdominales, de nausées, de vomissements ou d'hémorragies gastro-intestinales.

PRÉCAUTIONS

Méthildopa: De rares cas d'anémie hémolytique acquise se sont produits. S'il y a lieu de soupçonner de l'anémie, on doit faire la détermination du taux d'hémoglobine ou une hématocritie ou les deux à la fois. En présence d'anémie, il faut procéder à des épreuves en vue de déceler s'il y a hémolyse. Cesser la médication s'il y a évidence d'anémie hémolytique. On obtient d'habitude une prompte rémission de l'anémie en cessant l'administration du méthildopa ou en instaurant un traitement aux corticostéroïdes. Rarement, des décès sont survenus.

On a rapporté une épreuve directe de Coombs positive chez certains malades suivant un traitement continu au méthildopa. On n'a pas déterminé le mécanisme exact de cette réaction ni sa portée. La fréquence de cette épreuve positive a varié de dix à vingt pour cent; si elle doit se produire ce sera généralement dans les 12 mois après l'instauration du traitement. Les résultats de cette épreuve redeviennent négatifs dans les semaines ou les mois suivant l'arrêt du traitement. S'il faut recourir à une transfusion, le fait de connaître cette réaction sera utile pour évaluer l'épreuve croisée de compatibilité sanguine, car on peut être en présence d'une incompatibilité mineure. Si l'épreuve indirecte de Coombs est négative, on pourra faire la transfusion de ce sang qui d'autre part serait compatible. Si l'épreuve indirecte de Coombs est positive, l'opportunité de la transfusion doit être décidée par un hématologiste ou un spécialiste dans ce domaine.

On a rarement observé une leucopénie réversible avec effet, principalement sur les granulocytes. De rares cas d'agranulocytose clinique ont été rapportés. Les numérations des granulocytes et des leucocytes ont repris rapidement des valeurs normales après l'interruption de la médication.

Occasionnellement, une fièvre s'est produite au cours des trois premières semaines de traitement, quelquefois associée à l'éosinophilie ou à des anomalies dans une ou plusieurs des épreuves de la fonction hépatique. Il peut se produire de l'ictère avec ou sans fièvre, habituellement dans les deux ou trois mois qui suivent le début du traitement. On a rarement rapporté des cas de nécrose hépatique mortelle. Des biopsies du foie pratiquées chez plusieurs malades présentant un dysfonctionnement hépatique ont révélé un foyer microscopique de nécrose compatible avec une hypersensibilité au médicament. Procéder à des épreuves de la fonction hépatique, à des numérations leucocytaires ainsi qu'à des déterminations de la formule sanguine différentielle périodiquement au cours des six à huit premières semaines de traitement ou chaque fois qu'une fièvre inexplicable se présente; cesser l'administration du médicament si une fièvre, des anomalies dans les épreuves de la fonction hépatique ou un ictère apparaissent.

Le méthildopa peut potentialiser l'action d'autres médicaments antihypertensifs. Observer les malades avec attention afin de déceler les réactions secondaires ou les manifestations inhabituelles d'idiosyncrasie au médicament.

Il peut être parfois nécessaire de réduire les doses d'anesthésiques dans le cas des malades traités au moyen du méthildopa. Si, au cours de l'anesthésie, de l'hypotension se manifeste, on peut habituellement la maîtriser à l'aide de vasopresseurs. Les récepteurs adrénergiques restent sensibles pendant le traitement au méthildopa.

De l'hypertension peut parfois se manifester chez les malades traités à l'aide du méthildopa et qui subissent une dialyse, car ce procédé élimine le médicament.

Dans de rares cas, on a observé des mouvements choréo-athétosiques involontaires chez les malades traités à l'aide du méthildopa et souffrant d'une affection cérébro-vasculaire bilatérale grave; il faut arrêter le traitement dès l'apparition de tels symptômes. Le méthildopa produisant une fluorescence dans l'urine, aux mêmes longueurs d'onde que les catécholamines, on peut croire, à tort, à la présence de concentrations élevées de ces substances dans l'urine et poser, de ce fait, un diagnostic erroné de phéochromocytome. Le méthildopa ne doit donc pas être employé comme moyen de diagnostic du phéochromocytome.

Chlorothiazide: Surveiller attentivement les signes de déséquilibre hydrique et électrolytique en particulier lorsque le malade vomit à l'excès ou lorsqu'il reçoit des liquides par voie parentérale. Indépendamment de la cause, les signes avant-coureurs sont les suivants: sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, nervosité, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux. Conseiller aux malades une ingestion appropriée d'électrolytes. En présence d'alcalose hypochlorémique ou d'hyponatrémie, prendre les mesures qui s'imposent.

De l'hypokaliémie peut survenir (surtout lorsque la diurèse est subite) dans les cas de cirrhose grave, de traitement concomitant aux corticostéroïdes ou à l'ACTH ou d'ingestion insuffisante d'électrolytes. L'hypokaliémie peut sensibiliser ou intensifier la réaction cardiaque aux effets toxiques de la digitale. On peut éviter ou traiter l'hypokaliémie en administrant du chlorure de potassium ou au moyen d'aliments riches en potassium. Pour toute carence en chlorure, on propose de réduire l'ingestion d'eau plutôt que d'augmenter l'ingestion de sel sauf dans de rares cas où l'hyponatrémie peut constituer une menace pour la vie du malade. Dans les cas graves de déplétion de chlore et de sodium, l'emploi d'une quantité appropriée de sel constitue le traitement de choix.

Les thiazides peuvent augmenter la sensibilité à la tubocurarine. L'effet antihypertensif du médicament

peut augmenter chez le patient qui a subi une sympsectomie. Le chlorothiazide peut diminuer la sensibilité des artères à la norépinéphrine mais cette diminution n'est pas suffisante pour annuler l'efficacité thérapeutique de ce vasopresseur. L'hypotension orthostatique est possible; elle peut être potentialisée par l'alcool, les barbituriques ou les stupéfiants. Les thiazides peuvent diminuer le taux d'iode lié aux protéines plasmatiques sans manifestations de troubles thyroïdiens.

On a observé au niveau des glandes parathyroïdes des modifications pathologiques avec hypercalcémie et hypophosphatémie chez un petit nombre de malades soumis à un traitement prolongé aux thiazides. Des lithiases rénales, de la résorption osseuse, des ulcérations gastro-intestinales ne se sont pas présentées. L'effet produit par l'interruption du traitement aux thiazides sur les niveaux sériques de calcium et de phosphore peut être utile pour déterminer si une intervention chirurgicale sur les glandes parathyroïdes s'impose chez ces malades.

Les thiazides peuvent produire chez certains malades l'hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte. Chez les diabétiques les besoins d'insuline peuvent être modifiés; de même, un diabète sucré latent peut devenir manifeste.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Méthildopa

Troubles cardio-vasculaires: L'angine de poitrine peut s'aggraver. Réduire la posologie si des symptômes d'hypotension orthostatique apparaissent. Il se produit occasionnellement de la bradycardie. **Troubles neurologiques:** On a observé quelquefois des symptômes associés à une baisse efficace de la tension artérielle dont les vertiges, les étourdissements et les symptômes d'insuffisance cérébrovasculaire. La sédation, habituellement passagère, se manifeste au début du traitement ou lorsque la posologie est augmentée; de la même façon, la céphalée, l'asthénie ou la faiblesse sont des symptômes passagers que l'on peut noter au début du traitement. Les symptômes rarement signalés sont la paresthésie, le parkinsonisme, les troubles psychiques comprenant cauchemars, psychose ou dépression légère ou réversible et un seul cas de paralysie bilatérale de Bell. **Troubles gastro-intestinaux:** Les réactions passagères habituellement soulagées par la diminution de la posologie sont les suivantes: légère sécheresse de la bouche ainsi que des symptômes gastro-intestinaux comprenant distension, constipation, flatulence et diarrhée; on a rarement signalé des nausées et des vomissements. Il peut se produire pendant le traitement de la pancréatite et de l'inflammation des glandes salivaires. **Troubles hématologiques:** On a signalé un résultat positif de l'épreuve directe de Coombs, de l'anémie hémolytique acquise, de la leucopénie et de rares cas de thrombocytopenie. **Troubles toxiques et allergiques:** On a parfois rapporté de la fièvre associée au médicament, des anomalies des épreuves de la fonction hépatique accompagnées d'ictère et d'atteintes hépatocellulaires (voir "Précautions") ainsi qu'une augmentation de l'urée sanguine. On a rarement signalé de l'éruption cutanée, de la sensibilité de la langue ou une glossophytie. **Troubles endocriniens et métaboliques:** On a rapporté, quoique rarement, le gonflement des seins, la lactation, l'impuissance, une diminution de la libido, une augmentation du poids et de l'œdème à laquelle on peut remédier en administrant des diurétiques à base de thiazides. Il faut cesser le traitement si l'œdème progresse ou si des signes de congestion pulmonaire apparaissent. **Troubles divers:** On relève à l'occasion de l'enchifrènement, de l'arthralgie légère et de la myalgie. Il peut arriver que l'urine exposée à l'air devienne foncée.

Chlorothiazide

Réactions du système gastro-intestinal: anorexie, irritation gastrique, nausées, vomissements, crampes, diarrhée, constipation, ictere (ictère par cholestase intrahépatique), pancréatite et sialadénite. **Réactions du système nerveux central:** étourdissements, vertiges, paresthésie, céphalée et xanthopsie. **Réactions hématologiques:** leucopénie, agranulocytose, thrombocytopenie et anémie aplastique. **Réactions du système cardio-vasculaire:** hypotension orthostatique (intensifiée par l'ingestion d'alcool, de barbituriques ou de stupéfiants). **Réactions d'hypersensibilité:** purpura, photosensibilité, éruption cutanée, urticaire, angéite nécrosante (vasculite, vasculite dermique allergique), fièvre, troubles respiratoires et réactions anaphylactiques. **Réactions diverses:** hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasmes musculaires, faiblesse, agitation et vision temporairement brouillée. Dès que les réactions défavorables revêtent un caractère modéré ou grave, réduire la posologie des thiazides ou en interrompre l'administration.

MONOGRAPHIE SUR DEMANDE

PRÉSENTATION
N° 8758 — SUPRES* 150, à 150 mg de chlorothiazide et 250 mg de méthildopa; comprimés ovales, biconvexes et laqués, de couleur beige, dont une surface porte un phi; présentés en flacons de 100 et de 500.
N° 8759 — SUPRES* 250, à 250 mg de chlorothiazide et 250 mg de méthildopa; comprimés ovales, biconvexes et laqués, de couleur verte, dont une surface porte un phi; présentés en flacons de 100 et de 500.

(MC-351)

MEMBRE
ACIM

Frosst

MAISON FONDÉE AU CANADA EN 1899
CHARLES E. FROST ET CIE
KIRKLAND (MONTRÉAL) QUÉBEC

Peut-être par la faute de nombreux spécialistes, les chirurgiens généralistes croient que la chirurgie de la main est un domaine réservé. Devant une plaie grave, ils se croient autorisés à faire le minimum, à éviter l'infection. Cela les décharge de bien des responsabilités; cela apaise une conscience quand ils rechignent à sacrifier une activité réglée et des opérations viscérales relativement rapides au profit d'opérations longues, minutieuses, relativement peu rentables... financièrement tout au moins.

Il y a plus grave: admettant que la chirurgie d'urgence des mutilations de la main est une chirurgie mineure et simple, trop de chirurgiens s'en libèrent en la confiant à de jeunes élèves inexpérimentés. Tout concourt alors à compromettre le résultat définitif, quelle que soit la compétence des spécialistes auxquels trop tardivement on confiera des mains irrémédiablement compromises.

Pour conclure, nous dirons que notre premier devoir, à nous spécialistes, est de « déspecialiser » la chirurgie d'urgence des grands traumatismes de la main, d'en vulgariser les principes, les règles, les indications, les soins postopératoires auprès de nos collègues généralistes. »

Le plaidoyer de Jean Gosset est convaincant: ce volume rendra les chirurgiens généraux conscients du rôle qui les attend, quand ils se trouvent en présence d'un mutilé de la main.

Gosset veut que le chirurgien général comprenne que le mutilé de la main est de son ressort en chirurgie d'urgence, à condition qu'il ne délègue pas un subalterne afin d'administrer les premiers soins. Il y a sûrement une étape indispensable à franchir pour que soient adéquatement traités les blessés de la main, si l'on veut éviter les complications graves qui conduiront le blessé à une clinique correctrice relevant de la spécialisation hautement qualifiée.

Les chirurgiens généraux voient constamment des mutilés des doigts et de la main; il est donc bon qu'ils lisent le chapitre rédigé par D. Morel-Fatio d'Ivry intitulé: *Réflexions à propos d'un pouce mutilé après l'accident*.

« Les mutilations de la main » est un titre à retenir. Le volume est écrit dans une langue claire et il est illustré avec intelligence. On prendra grand profit à le consulter.

Édouard DESJARDINS

GAUVIN, Lise — « Parti pris » littéraire. Presses Univ. de Montréal, édit., 1975.

Le volume de Lise Gauvin, professeur au département d'études françaises de l'Université de Montréal, fait partie de la collection « Lignes québécoises », dirigée par les professeurs Albert Legrand et Laurent Mailhot.

La collection *Lignes québécoises* entend constituer une bibliothèque d'études et de lectures critiques sur les œuvres marquantes de notre littérature. Cette collection comprend des volumes répartis en deux sections: l'une constituée d'essais de synthèse qui étudie l'ensemble de la production d'un auteur ou d'une époque — ce sont les *Lignes québécoises sérielles*, — l'autre qui aborde dans des monographies une œuvre en particulier, roman, recueils, pour en interroger les pulsations secrètes — ce sont les *Lignes québécoises textuelles*.

L'étude du parti pris littéraire commence par le rappel de ses origines; ce chapitre couvre la période allant de l'automne 1963 à 1968, c'est-à-dire durant les années d'existence de la revue *Parti pris*.

Le volume *Parti pris littéraire* « se propose de faire connaître et de mettre en relation sans les confondre les intentions de ceux qui, refusant de ne voir dans l'art d'écrire qu'un petit divertissement d'intellectuels, ont voulu s'identifier à la chair vive d'un peuple dans une affirmation inconditionnelle de l'ici et maintenant. » (p. 16)

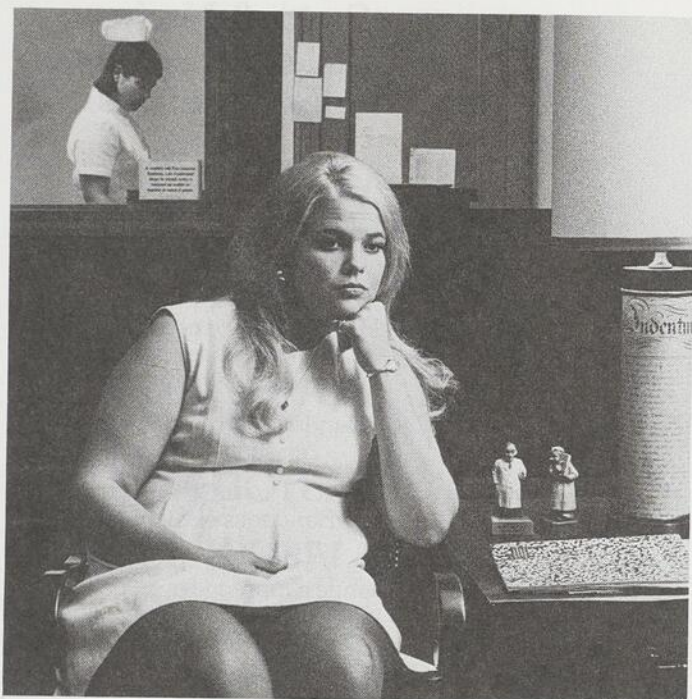
Le passage des genèses au chapitre premier se fait sous un épigramme de Jean Bouthillette: « Le doublement de la personnalité a entraîné la chute de notre âme de peuple dans les abîmes du souvenir » (*Hexagone*, 1973, p. 49).

Notre maître le présent: tel est le titre du premier chapitre du livre de Lise Gauvin où l'on apprend que « révoltés et révolutionnaires, les « partipristes » se distinguent des générations précédentes par l'intransigeance de leurs refus, par le nombre impressionnant de leurs ruptures. Le regard posé sur les aînés est impitoyable; le jugement sans appel. » (p. 17)

On a fait un certain rapprochement entre le Refus Global de Borduas et *Parti pris*, bien qu'il y ait historiquement un hiatus de quinze ans entre les deux mouvements. On a aussi rattaché *Parti pris* à la littérature régionaliste; bien plus en remontant le cours des ans, on retrouve, comme un ancêtre possible de *Parti pris*, l'Institut canadien de Montréal fondé en 1845 qui militait entre autres choses pour la séparation de l'Église et de l'État.

Le chapitre 2 est intitulé: « Profession: écrivain ». Il signalait un certain malaise qu'ont éprouvé quelques-uns des piliers de *Parti pris* dont le moindre mal n'était pas le problème de l'édition et de la diffusion de l'œuvre écrite. « Un écrivain qui, en 1963, essaie de faire publier un livre au Québec s'aventure dans une épopée mi-héroïque, mi-tragique ».

L'UNION MÉDICALE DU CANADA



La stimulation et la sensation de "bien-être" pouvant accompagner certains anorexigènes peuvent *sembler* souhaitable chez la patiente obèse qu'un problème de poids et la nécessité d'observer une diète prescrite peuvent rendre malheureuse.

Cependant, il est important que le médecin de cette patiente se souvienne qu'avec ce type de médication, la sensation de "bien-être" et la stimulation sont des *effets secondaires*—des effets secondaires qui augmentent la possibilité d'assuétude.

La prochaine fois qu'un anorexigène sera indiqué, prescrivez celui qui ne produit pas d'effets secondaires amphétaminiques. Prescrivez la fenfluramine—le *seul* anorexigène non-stimulant. Ajoutez-y ce dont votre patiente a *réellement* besoin pour se "sentir bien": réconfort et compréhension.

Prenez quelques minutes pour lui faire comprendre ce que vous recherchez—et ce à quoi *elle* doit s'attendre. Expliquez-lui également que même si Pondimin peut efficacement l'aider à respecter sa diète, il ne produit aucun des effets secondaires stimulants de certains

Quand son anorexigène lui procure une sensation de "bien-être" avant de perdre du poids, il s'agit là d'un effet secondaire.

dérivés amphétaminiques; de sorte qu'il peut être pris trois fois par jour et maintenir son action durant toute la journée, ordinairement sans qu'elle demeure éveillée pendant la nuit.

Il est bon de savoir également que Pondimin, non-stimulant, peut aider à contrôler l'appétit des adolescents sans exacerbation émotive et qu'il peut même être utilisé dans les cas d'obésité compliqués d'une légère hypertension.

Par conséquent, lorsqu'elle doit perdre du poids, pensez au secours que vous seul pouvez lui offrir et prescrivez-lui Pondimin, non-stimulant. Ce traitement bien compris peut l'aider à se "sentir bien", de la seule façon qu'un anorexigène devrait le faire: en l'aidant à observer sa diète.

Pondimin®

(chlorhydrate de fenfluramine)
L'anorexigène non-stimulant

A·H·ROBINS

La Compagnie A. H. Robins du Canada, Ltée, Montréal, Québec

Pondimin®, marque de chlorhydrate de fenfluramine, est disponible sous forme de comprimés de 20 mg. sécables, de couleur orange, monogrammés "AHR", en flacons de 100 et de 500.

INDICATIONS: Pondimin est indiqué comme adjuvant à court terme dans le traitement médical de l'obésité exogène.

CONTRE-INDICATIONS: Glaucome, hypersensibilité à la fenfluramine, ou administration concomitante des inhibiteurs de la MAO. Il n'est pas recommandé de l'administrer aux femmes enceintes.

MISE EN GARDE: Comme avec les autres anorexigènes, les causes organiques de l'obésité devraient être éliminées avant de prescrire le Pondimin. Pondimin ne doit pas être utilisé chez des patients souffrant de troubles émotifs à la place de psychotropes appropriés.

L'accoutumance physique et psychologique n'a pas été rapportée avec Pondimin. Toutefois, l'on doit prendre des précautions chez les individus sujets à l'assuétude ou dont le passé permet de prévoir qu'ils pourraient augmenter la dose de leur propre chef.

PRÉCAUTIONS: Pondimin peut être utilisé avec précaution chez le patient légèrement hypertendu; c'est avec très grande prudence, si l'on

doit le faire, qu'on le prescira aux malades souffrant d'hypertension sévère, de trouble aigu de l'artère coronaire ou de thyrotoxicose. Le produit pouvant entraîner une sédation légère ou modérée, la réaction individuelle du patient devrait être évaluée avant qu'il n'entreprenne des activités exigeant de la vigilance. Il se peut que Pondimin potentialise les médicaments agissant au niveau du système nerveux central. **EFFETS SECONDAIRES:** La somnolence, les étourdissements, la diarrhée, la pollakiurie, les nausées et la xérostomie peuvent survenir chez certains patients. **POSOLOGIE:** On devrait entreprendre le traitement au Pondimin à raison de 1 comprimé de 20 mg, trois fois par jour, une heure avant les repas. Si l'on n'obtient pas les effets anorexigènes satisfaisants et si le médicament est bien toléré, la dose peut être augmentée d'un comprimé par jour, à chaque semaine, jusqu'à ce qu'une dose maximum de 2 comprimés t.i.d. soit atteinte. Si l'on n'obtient pas le résultat désiré, l'on ne doit pas excéder la dose maximum recommandée dans le but d'obtenir l'effet recherché.

Monographie du produit disponible sur demande.

Ces difficultés techniques ont été à l'origine d'une certaine tentation du silence chez l'écrivain et, à ce chapitre, l'auteur parle d'Aquin et de Miron.

L'auteur remarque que le mot engagement « exaspère les « partipristes » et suscite chez eux une extrême méfiance » (p. 51).

Le chapitre 3 décrit l'épopée du « joul », ce parler populaire; « ni les Langevin, ni les Hénault, ni les Grandbois, pour ne nommer que ceux-là, n'ont fait grand usage du parler populaire ».

L'entrée en lice du « joul » est trop connue pour qu'il faille en refaire l'historique.

Le chapitre 4 est couronné par une citation: « Nous découvrons, au début des années 60, que notre littérature « disait » quelque chose, et ce quelque chose avait trait au vécu individuel et collectif. Elle n'était pas expérience du langage, mais langage du vécu ». (André Brochu — p. 75).

Parti pris s'intéresse alors à la critique sociologique, à la critique et aux créations, à la politique culturelle et à d'autres initiatives destinées à un sort incertain.

Le chapitre 5 du volume de Lise Gauvin porte sur « Un pays à mettre au monde: Poèmes ». Le chapitre 6 s'intitule: « Le difficile accès à la parole: récits » et il intéresse le lecteur à la littérature panachée de certains auteurs de Parti pris.

La conclusion débute par une phrase de Gaston Miron: « Écrire en souvenir de demain ».

« En dépit de (son) dynamisme et de ses efforts constants de renouvellement, d'adaptation au contexte de l'heure, Parti pris dut cesser de paraître après cinq ans ».

Sans prendre position d'une manière très positive, la conclusion de l'auteur laisse le lecteur faire le choix de la langue de demain en s'appuyant sur ces lignes de Michèle Lalonde qui écrivait dans *Maintenant* (n° 125, avril 1963, p. 24) *in Deffence et illustration de la langue québécoise*: « Si je m'exprime en Français très correct et contemporain de France, je risque de bien mal illustrer l'originalité de (notre) langue, voire de me ranger à droite avec ceux qui la méprisent injustement. Et si au contraire je me tourne la langue sept fois à gauche pour ramasser tous les anglicismes, barbarismes et vices de syntaxe qui font l'orgueil du « Kebecway » moderne, je risque de prendre parti contre la langue-à-ma-mère, qui après tout parlait plus traditionnellement et compréhensiblement Français ». (p. 154)

Les Produits Smith & Nephew. Pour le rétablissement de vos patients.

ELASTOPLAST*

Bandages élastiques adhésifs; diachylons et pansements.

AIRSTRIP*

Pansements, pansements de rechange.

ELASTOCRÈPE*

Bandages en coton crêpe élastique B.P.C.

ELASTOLEX*-SAN*

Bandages élastiques.

VISCOPASTE

Bandes imprégnées de pâte de zinc et gélatine du type Unna.

ICHTHOPASTE*

Bandages imprégnés de pâte de zinc et Ichthammol.

PARAGON*

Ruban adhésifs.

JELONET*

Gaze imprégnée de paraffine molle.

GYPSONA* Régulier

Bandes et attelles plâtrées.

GYPSONA* LPL

Bandes et attelles plâtrées (à faible perte de plâtre.)

GYPSONA* SS

Bandes et attelles plâtrées (super-solidité).

GYPSONA* Extra

Bandes et attelles plâtrées (renforcées de polymère).

PLASTAZOTE*

Polyéthylène thermoplastique pour immobilisation.

SAN*-SPLINT

Matériel à immobilisation isoprène.

SUPER-CRINX*

Bandages extensibles souples.

DUCHESSÉ

Piqués

CELLOLITE*

Couvertures calorifuges en coton.

MINIMS*

Gouttes ophtalmiques à dose unique.

FLAMAZINE*

Crème de sulfadiazine d'argent à 1% p/p micronisée.

NIVEA*

Crème

ATRIKO*

Crème et lotion.

* Marque déposée de Smith & Nephew Ltd.

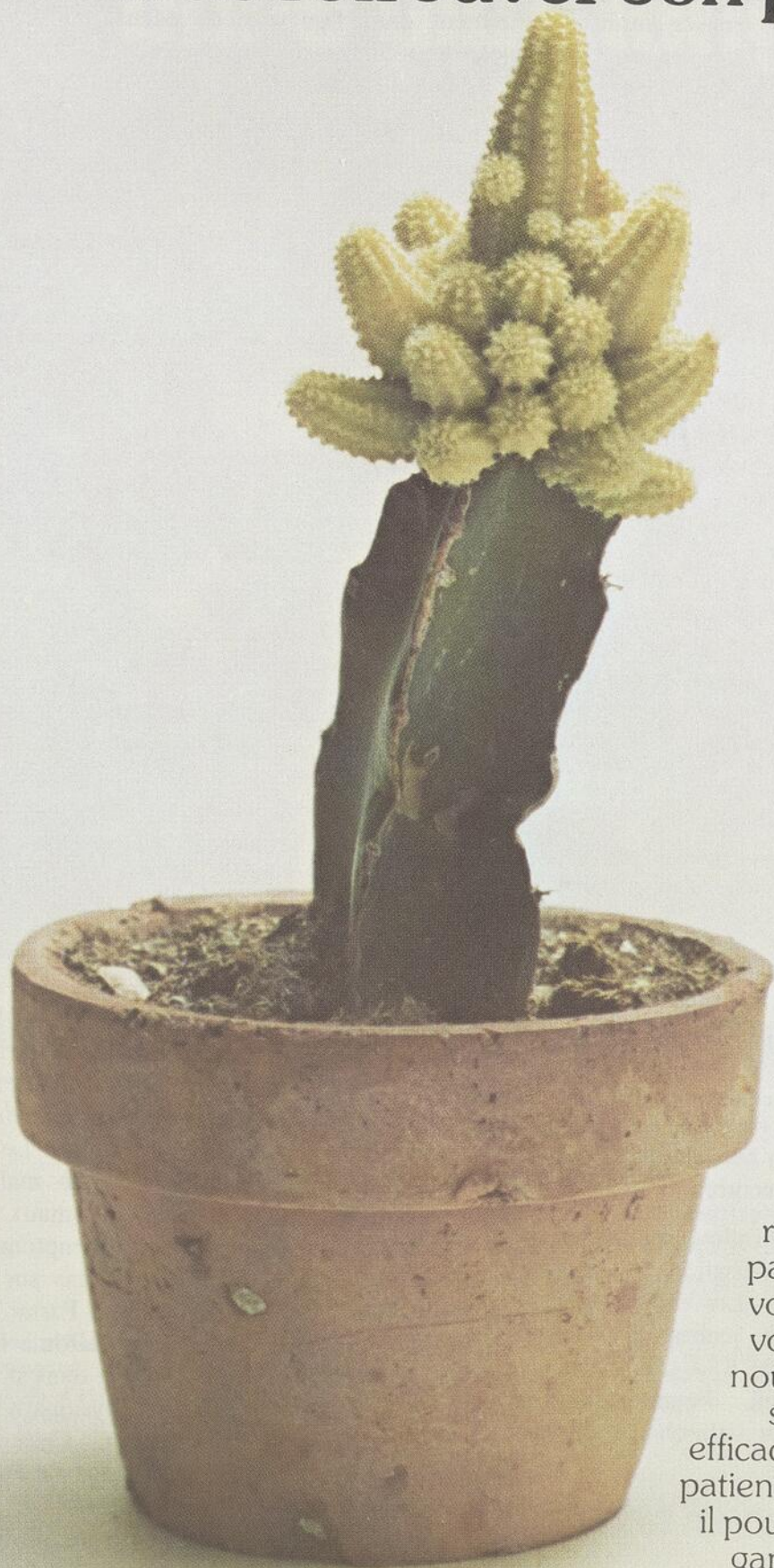
SMITH & NEPHEW LTD.

2100-52e avenue

Lachine, Québec H8T 2Y5

Canada

Il est bon de retrouver son petit monde...



le plus tôt
possible.

Pour votre patient, se rétablir veut dire retrouver son petit monde. Arroser ses plantes, revoir sa famille, fréquenter ses amis. En somme se rétablir veut dire tout simplement retrouver le goût de vivre. Plus un patient se rétablit rapidement, plus vous aurez de temps à consacrer à vos loisirs. Chez Smith & Nephew, nous prenons le temps de fabriquer soigneusement des produits plus efficaces pour le rétablissement de vos patients. Consultez notre représentant, il pourra mieux vous renseigner sur la gamme des produits et des services Smith & Nephew.

Les produits Smith & Nephew. Pour le rétablissement de vos patients.



L'étude de Lise Gauvin est complétée par des annexes: repères chronologiques, éléments de bibliographie, index des noms cités.

L'ouvrage de la collection *Lignes québécoises* est d'une lecture agréable; il est bien mis en page, documenté à fond et rédigé dans une langue que comprendront nos lecteurs qui sauront y trouver un double profit: apprendre leur histoire littéraire québécoise et retenir que le métier d'écrivain n'est pas une sinécure dorée.

Édouard DESJARDINS

CUSSON, Maurice — **La resocialisation du jeune délinquant.** Presses Univ. Montréal, 1974.

L'auteur de cet ouvrage est un criminologue spécialisé en délinquance juvénile. Dans cet ouvrage, M. Maurice Cusson « analyse les éléments essentiels de la resocialisation des jeunes délinquants en institution », et, s'appuyant sur des recherches systématiques qu'il a dirigées lui-même, il étudie les objectifs et les étapes de la resocialisation.

L'auteur, conscient de son rôle d'animateur, ne craint pas d'affirmer dans son avant-propos que « le présent ouvrage n'est pas seulement le résultat d'une réflexion personnelle, il est aussi le produit du travail de tous ceux qui, à un moment donné ou à un autre, ont collaboré aux recherches dont la synthèse est présentée ici ».

Le livre de Maurice Cusson qui est d'une brûlante actualité comporte huit chapitres, un avant-propos, une conclusion et une bibliographie de plus de cinquante références.

Parmi les auteurs que Maurice Cusson a consultés on retrouve des noms familiers, comme ceux du docteur Henri Frédéric Ellenberger, psychiatre de l'Hôtel-Dieu de Montréal, du Père Noël Mailloux, de Jean Pinatel, de Guy Rocher et autres autorités.

L'auteur a divisé son travail en huit chapitres qui portent les titres qui guident la lecture:

1 — Le problème de la socialisation du jeune; 2 — Deux conceptions de la resocialisation; 3 — Les objectifs de la resocialisation; 4 — Les étapes de la resocialisation et l'évolution des jeunes; 5 — Le problème de la relation éducative; 6 — L'influence de l'éducateur; 7 — Le travail d'organisation; 8 — Nos institutions pour jeunes délinquants doivent-elles disparaître ?

Ce dernier chapitre pose des questions troublantes dans la société actuelle.

L'auteur suggère des réformes qui paraissent aux membres de son équipe et aux chercheurs de l'École Saint-Antoine, du Centre Berthelet et de Boscoville susceptibles d'apporter des solutions valables.

Le médecin ne peut rester indifférent à ce grave problème de la délinquance juvénile et il trouvera sûrement dans l'ouvrage de Maurice Cusson des sujets de réflexion à propos d'observations qu'il a faites dans l'exercice de sa profession.

Lire et méditer les enseignements de ce volume serait une forme pratique de recyclage professionnel dans le domaine élevé de la pensée sociologique.

Édouard DESJARDINS

SERRATRICE, G. — **Savoir interpréter une migraine.** Librairie Maloine, Paris, Albert de Visscher, édit., Bruxelles, 1974.

« Savoir interpréter une migraine » est un petit livre, format de poche, qui fait partie de la collection « Savoir interpréter », publiée sous la direction du professeur H. Gounelle de l'Académie Nationale de Médecine.

L'auteur en est le professeur Georges Serratrice, médecin des Hôpitaux de Marseille.

Il s'agit d'un volume de 120 pages comprenant une introduction, une section de circonstances étiologiques générales, cinq chapitres: a) sur les divers types de crises migraineuses; b) sur les facteurs de provocation des migraines; c) sur la physiopathologie de l'accès migraineux; d) sur les principes de diagnostic d'une crise de migraine et e) sur la thérapeutique pratique des migraines.

L'ouvrage est précédé d'une préface signée par le professeur Mumenthaler, neurologue de la Clinique Universitaire de Berne, en Suisse, qu'il paraît juste de reproduire ici avec la permission de l'éditeur, tant elle représente une synthèse du complexe fréquemment rencontré de la crise migraineuse. Le professeur Mumenthaler rappelle que: « Un malade sur dix consulte son médecin pour des maux de tête ou bien les céphalées sont un des symptômes principaux de sa maladie. Dans neuf cas sur dix les céphalées sont de nature vasculaire. Parmi ces dernières, la migraine constitue un syndrome très particulier. Elle est extrêmement variée dans sa séméiologie, très complexe dans sa physiopathologie et dans ses facteurs de provocation. Cette maladie complexe est décrite dans cet ouvrage avec une clarté admirable par le Professeur Serratrice. Comme la migraine constitue tout d'abord un problème de

Medrol Topique dure plus longtemps



25 grammes pour le même prix que 15 grammes des autres préparations

Dans le traitement de dermatoses non infectées, Medrol Topique:

- soulage rapidement le prurit et l'érythème
- procure 66% plus de corticostéroïde à concentration intégrale pour le même prix que les autres préparations topiques de 15 grammes
- est très acceptable sur le plan cosmétique grâce à l'excipient Veriderm qui n'est ni gras ni desséchant

Medrol Topique

Présentation: Tubes de 7.5 g, 25 g et 45 g renfermant 0.25% d'acétate de méthylprednisolone incorporé dans le Veriderm, excipient simulant les lipides cutanés.

Pour les dermatoses compliquées par une infection:

Neo-Medrol Topique

Présentation: Tubes de 7.5 g, 25 g et 45 g renfermant 0.25% d'acétate de méthylprednisolone et 0.5% de sulfate de néomycine, incorporés dans le Veriderm, excipient simulant les lipides cutanés.

Mode d'emploi: Au début, appliquer une à trois fois par jour. Une fois la lésion enrayée, réduire la fréquence des applications au minimum nécessaire pour éviter une rechute.

Avertissement: Ne pas employer en présence d'infections cutanées, causées par des microorganismes, ne pouvant être traitées par une médication spécifique.

Une documentation détaillée est envoyée sur demande.

7312 MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, NEO-MEDROL, VERIDERM CF 7321.2

Upjohn

MEMBRE

ACIM

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



Lincocin

un autre produit de qualité issu de la recherche Upjohn sur les antibiotiques

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

UN LEADER DANS

Upjohn

LA RECHERCHE
SUR LES
ANTIBIOTIQUES

749 MARQUE DÉPOSÉE: LINCOCIN CF 7245.3

LA RECHERCHE

ACIM

diagnostic clinique, l'auteur part de la description de la séméiologie pour passer ensuite à une analyse des facteurs de provocation, de la physiopathologie et pour décrire enfin le traitement. Cet exposé lucide de tous les aspects de cette affection permettra non seulement à l'étudiant mais aussi au médecin formé de s'orienter dans les problèmes de la migraine. L'ouvrage est un excellent exemple de la façon lucide et concise avec laquelle le clinicien expert français sait exposer un sujet. »

À la suite de ces recommandations inconditionnelles du professeur bernois, il n'y a rien à ajouter, sauf que ce petit ouvrage est susceptible de rendre aux médecins de précieux services.

Édouard DESJARDINS

DARIOS, Louise — **Tous les oiseaux du monde.** Librairie Beauchemin, édit., Montréal, 1975.

Le récent volume de Louise Darios publié chez Beauchemin en 1975 peut être recommandé en toute confiance comme un antidote de l'ennui pendant les heures creuses des vacances et lors des périodes ternes.

Ce petit livre de près de 200 pages porte en dédicace les noms des maîtres préférés de l'auteur: Marius Barbeau et le pianiste Alfred Laliberté. Dans sa préface, Louise Darios, élève à l'Université de Montréal de Marius Barbeau, folkloriste, anthropologue, ethnologue et écrivain de valeur, explique qu'à l'été de 1946: « Tout en préparant mes premiers concerts d'automne au Gesù et en débutant à Radio-Canada, je passais mes matinées en classe à écouter Marius Barbeau chanter et « raconter » les quelque vingt mille chansons cueillies le long du Saint-Laurent »; elle ajoute « Au cours de ce même été, Marius Barbeau me présenta à son ami et collaborateur, le musicien Alfred Laliberté qui avait harmonisé plusieurs de ses chansons. Compositeur, pianiste, « maître à chanter » dans toute l'acceptation du terme, Alfred Laliberté m'enseigna en deux ans la façon de passer à volonté de l'interprétation du folklore à celle du lied, des chansons populaires françaises aux « Siete Canciones populares Españolas » et avec Debussy aux « Trois ballades de François Villon » et aux « Chansons de Bilitis ».

Marius Barbeau et Alfred Laliberté orientèrent ainsi la carrière de Louise Darios.

Dans « *Tous les oiseaux du monde* », Louise Darios fait un rappel littéraire et musical de quelques chansons folkloriques canadiennes qui l'ont emballée.

Le titre du volume porte le nom de la première étude qu'elle poursuit; suivent d'autres chansons qui sont pour la plupart familières: *Marianson, dame jolie, Auprès de ma blonde, La pastourelle, Marie Madeleine et le marchand de velours, Le Roi Renaud, Ah! si mon moine, Magali ou la chanson des sucres.*

Chacune de ces chansons donne à l'auteur l'occasion de citer les sources auxquelles elle s'est adressée. Ainsi Les Chansons populaires du Canada du québécois Ernest Gagnon lui ont donné quelques renseignements sur l'histoire d'Ah! si mon moine!

En fin de volume, on retrouve la phrase musicale d'*Alouette, de l'Hirondelle, message des amours, de V'la l'bon vent!* de *Marianson, dame jolie, d'Auprès de ma blonde, de Vrai Dieu d'amour, confortez-moi, de l'Alouette chanta le jour, du Mariage de Marie-Madeleine, de Renaud et de Si mon moine voulait danser, d'Elliant, de Magali.*

Ces chansons sont connues à travers la province; raconter leur histoire ajoute un charme de plus à la saveur de leur parler et à la connaissance des notes musicales.

En rappelant aux lecteurs de 1975 les chansons qui meublèrent les loisirs du passé, Louise Darios fait œuvre d'éducatrice. Ceux qui consacrent quelques heures à la consultation de « Tous les oiseaux du monde » y trouveront les moments de détente indispensables dans notre société de consommation et éloigneront pour un temps les soucis du présent et de l'avenir. Le livre de Louise Darios apporte une médication préventive qui ne laisse aucun goût d'amertume.

Édouard DESJARDINS

BRÛLÉ, Michel — **Pierre Perrault ou un cinéma national.** Essai d'analyse socio-cinématographique. Presses Univ. Montréal, 1974.

Le but de cet ouvrage de Michel Brûlé est « de tenter de faire une sociologie du cinéma québécois ou plus exactement une sociologie du Québec à travers le long métrage dramatique » des œuvres de Pierre Perrault.

Michel Brûlé a choisi pour cette étude trois longs métrages de Pierre Perrault: *Le règne du jour, Les voitures d'eau, Un pays sans bon sens* et deux autres qu'il a réalisés avec Michel Brault: *Pour la suite du monde et l'Acadie, l'Acadie.*

L'auteur écrit dans son introduction: « Le film ou long métrage dramatique, comme tout autre com-

portement humain, n'est ni plus ni moins qu'un essai de réponse de la part d'un sujet pour rétablir ou créer un équilibre avec le monde ambiant... Un long métrage dramatique, c'est un monde qui s'organise en récit.. ce monde imaginaire est structuré, c'est-à-dire fait d'un ensemble d'éléments (êtres, objets, nature) qui entretiennent des relations autres que de simples juxtapositions et qui fondent une signification globale ».

L'auteur dans son étude a analysé de façon systématique chacun des cinq films. Seuls les mots de l'introduction peuvent rendre justice à la pensée de celui qui scrute une œuvre dramatique, qui consiste « à découvrir à travers l'organisation spécifique d'un univers imaginaire peuplé d'êtres et de choses, fait de sons, de jeux de lumières et de mouvements... des valeurs issues de la pratique sociale de groupes humains cherchant une réponse à certaines questions ».

L'introduction de Michel Brûlé se termine sur un jugement de l'auteur qui rend facile la lecture de l'ouvrage qui veut être un témoignage éloquent de l'œuvre de Pierre Perrault... « qui se donne une situation, impressionne des milliers de pieds de pellicule et procède ensuite à un montage (au sens large et non seulement à la table de montage) extrêmement rigoureux. Et ce type de choix que Perrault fait pour les personnes, il le fait aussi avec les lieux, les objets et les paysages ».

Tous savent que les cinq films qu'étudie Michel Brûlé sont des productions de l'Office National du Film et que l'interprétation en a été confiée à des « non-comédiens et (Perrault) leur a demandé d'être eux-mêmes à la caméra, c'est-à-dire de jouer leur propre rôle. De plus, il a choisi de mettre ses personnages en situations. Dans un cas, c'est de renouer avec la tradition de la pêche au marsouin, dans un autre, c'est un voyage au pays des ancêtres, dans un autre encore, c'est la construction d'une voiture d'eau ».

Une autre citation de Michel Brûlé permet de mieux comprendre l'hypothèse de travail du cinéaste, en effet « à cause de cet ensemble de partis-pris d'ordre éthique et esthétique, il n'est pas étonnant que le résultat final prenne une allure vraie, documentaire et même anthropologique en certaines occasions ».

Professeur au département de sociologie de l'Université de Montréal, Michel Brûlé s'est spécialisé dans le cinéma québécois. Sociologue avant tout, l'auteur a voulu toucher la large clientèle que représentent tous les amateurs de cinéma, les critiques de

théâtre, les spécialistes de la caméra et encore plus tous les lecteurs qui ont la passion de connaître les transformations récentes de la société québécoise, qui s'en réjouissent, s'en émeuvent parfois et qui craignent qu'un moment venu, ne survienne une décélération qui, elle aussi, pourrait être dramatique.

Document sur notre époque, le livre de Michel Brûlé mérite une large audience.

Édouard DESJARDINS

HERMANN, Robert — *Physical aspects of Lie group Theory*. Presses Univ. Montréal, 1974.

Cette collection est consacrée à la publication des conférences données, depuis 1970, au Centre de recherches mathématiques de l'Université de Montréal, dans le cadre de la Chaire André Aisenstadt. C'est par sa seule générosité qu'existent ces conférences.

Continuant la tradition du mécénat, Monsieur Aisenstadt a choisi parmi les nombreuses avenues qui s'offraient à lui d'encourager un domaine quelque peu négligé au Québec par les investissements privés: la recherche mathématique. À l'intérêt intrinsèque de ce champ de la connaissance, s'ajoute une préoccupation personnelle: Monsieur Aisenstadt est en effet titulaire d'un doctorat en physique théorique de l'Université de Zurich.

Nous lui sommes profondément reconnaissants, en nous donnant les moyens d'inviter des chercheurs prestigieux, de nous avoir permis la publication d'une collection de conférences. Reconnaissance d'autant plus grande que l'essor scientifique des universités francophones au Québec est récent.

En choisissant l'Université de Montréal et en privilégiant le secteur de la Mathématique et de ses applications, Monsieur André Aisenstadt témoigne de sa foi dans l'avenir. Qu'il soit assuré que tout sera fait pour mériter sa confiance.

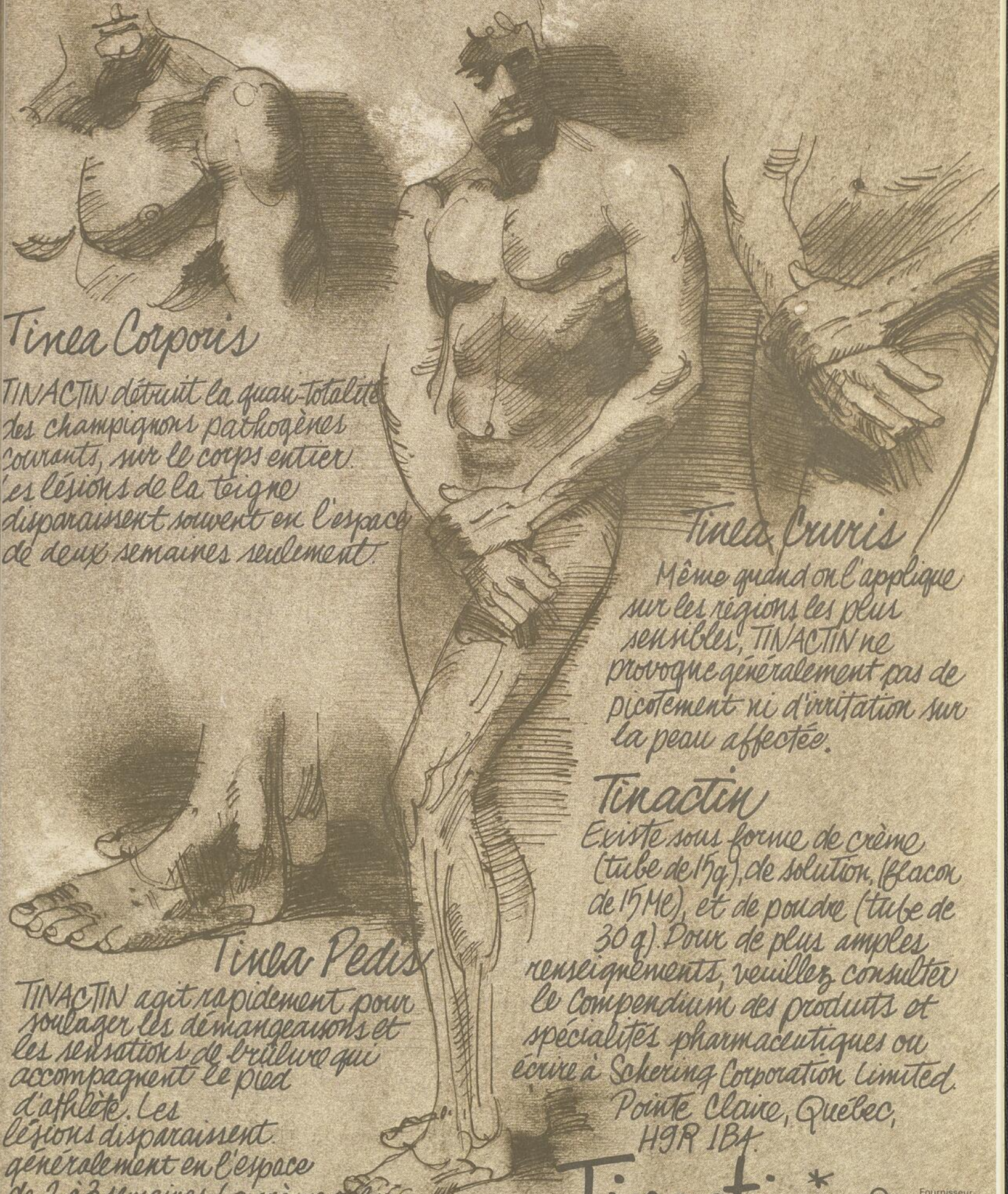
*(Communiqué de
Lucien Le Cam, fondateur
Anatole Joffe, directeur)*

BRISSON, Marcelle — *Expérience religieuse et expérience esthétique*. Les Presses de l'Université de Montréal, 1975, 254 pages, broché.

L'art, la création seraient-ils la forme nouvelle de la religion au Québec? Par le jeu qu'elle contient et propose, l'expérience esthétique remplacera-t-elle

Anatomie de l'infection fongique

SCHERING



Tinea Corporis

TINACTIN détruit la quasi-totalité des champignons pathogènes courants, sur le corps entier. Les lésions de la teigne disparaissent souvent en l'espace de deux semaines seulement.

Tinea Cruris

Même quand on l'applique sur les régions les plus sensibles, TINACTIN ne provoque généralement pas de picotement ni d'irritation sur la peau affectée.

Tinactin

Existe sous forme de crème (tube de 15g), de solution (flacon de 150ml), et de poudre (tube de 30g). Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques ou écrire à Schering Corporation Limited, Pointe Claire, Québec, H9R 1B4.

Tinea Pedis

TINACTIN agit rapidement pour soulager les démangeaisons et les sensations de brûlure qui accompagnent le pied d'athlète. Les lésions disparaissent généralement en l'espace de 2 à 3 semaines. La crème et la solution sont recommandées pour le traitement initial et la poudre pour prévenir la réinfection.

Tinactin*

(tolnaftate U.S.P.) * Marque déposée



Fournisseur officiel des Jeux Olympiques de 1976

ce besoin de jeu et, selon Freud, d'illusion qu'exprimait la religion? Cette même expérience esthétique, par son esprit de contestation, introduira-t-elle à d'autres perspectives dans la vie politique?

Dans un ouvrage qu'elle vient de publier aux Presses de l'Université de Montréal: *Expérience religieuse et expérience esthétique*, Marcelle Brisson, professeur de philosophie au Collège Ahuntsic, répond à des questions qu'elle s'est elle-même posées, pour les avoir intensément vécues. Elle montre la large contribution du *Refus global* des Automatistes au vent de libération qui souffle sur le Québec, et comment les œuvres des artistes et écrivains ont agi à la fois comme ferment et comme modèle d'un nouveau mode d'être Québécois.

Le problème dont elle traite n'est ni uniquement québécois, ni uniquement historique: il est celui de l'homme de tous les temps.

(*Communiqué de l'éditeur*)

BENJAMIN, Jacques — *Planification et Politique au Québec*, Presses Un. de Montréal, 1974.

En pleine campagne électorale à Montréal où les questions de logement et de transport urbain font chaque jour les manchettes, au moment où M. Lucien Saulnier définit la S.D.I. comme « promouvant l'expansion du capitalisme » (27-10-74), et où l'on s'interroge au Québec sur les dangers des investissements étrangers (le débat Parizeau-Tetley du 24 octobre), les Presses de l'Université de Montréal lancent un ouvrage de Jacques Benjamin, professeur au Département de sciences politiques de l'Université de Montréal, une analyse critique de douze années de planification au Québec. L'ouvrage, d'une lecture facilement abordable, veut permettre au grand public et aux étudiants de CEGEPS et d'universités, de réagir à une série de conclusions de l'auteur, conclusions portant sur la planification sectorielle à Montréal comme sur celle du Québec tout entier. Par exemple:

Au chapitre sur le transport à Montréal, l'auteur constate que « l'insistance des autorités à construire l'autoroute est-ouest malgré les protestations véhémentes des habitants de ces quartiers semble aller à l'encontre de l'accent nouveau mis en Amérique du Nord sur le droit des citoyens à leur ville ».

Dans le domaine économique, le bilan de Benjamin porte au pessimisme: le marché des matières premières du Québec est ouvert sur l'économie nord-américaine du laisser-faire et du profit.

Dans le chapitre sur le logement à Montréal, l'auteur situe l'absence relative des pouvoirs publics dans

la rénovation des quartiers moins favorisés au niveau de la culture politique dominante, la libre-entreprise des promoteurs.

La société québécoise est « conflictuelle »: les trois groupes importants, les syndicats, le patronat et l'État ne fixent pas les mêmes objectifs à la planification.

M. Benjamin souhaite UN type de planification, des objectifs où l'Hydro-Québec, la S.D.I. et la S.G.F. serviront les citoyens. Il discute d'une mystique du Plan, d'un véritable projet de société.

(*Communiqué de l'éditeur*)

RÉJANE, Charles — « *Le zonage au Québec: un mort en sursis* », Presses Un. de Montréal, 1975.

Cette étude est la première qui concerne spécifiquement le Québec. L'auteur y évalue les possibilités réelles du zonage en tant qu'instrument juridique certes, mais surtout en tant que moyen au service d'un objectif: la planification territoriale.

Ce livre apporte une contribution précise aux débats qui entourent présentement la nouvelle loi d'urbanisme et les réformes à envisager en matière de techniques de planification territoriale.

Étudiants et spécialistes en urbanisme, en architecture et en droit, cadres municipaux et provinciaux en planification et enfin le public intéressé au contrôle de l'utilisation du sol, puiseront dans ce volume connaissances et éléments de réflexion.

(*Communiqué de l'éditeur*)

BILLETTE, André — *Récits et réalités d'une conversion*, Presses Un. Montréal, 1974.

Après avoir enregistré une soixantaine de récits de conversion sélectionnés dans les différentes classes sociales, André Billette en a retenu un seul qu'il approfondit, tout en s'interrogeant sur la fonction même du récit religieux. Il se demande s'il est possible de vérifier la réalité de la conversion en partant du récit du converti; ce qui revient à poser la question: le converti livre-t-il après coup une conversion déjà existante ou n'anticipe-t-il pas dans l'espoir que croire fera exister?

Actuellement professeur de politiques sociales à l'Université de Montréal, André Billette a présenté en 1965, à l'Université de Chicago, une thèse de maîtrise en sociologie sur les convertis américains et, en 1970, à Paris, une thèse de Doctorat ès lettres sur les convertis français, ces différents travaux ayant servi de base au présent ouvrage.

(*Communiqué de l'éditeur*)

nadostine[®]

marque de nystatine

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE DES CANDIDOSES

- buccale
- oesophagienne
- intestinale
- vaginale
- cutanéomuqueuse

nouvelles de France

LES MOYENS INFORMATIQUES DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE DE PARIS

L'Assistance publique de Paris dispose, depuis 1969, d'un réseau indépendant de moyens informatiques. Aujourd'hui grâce à deux systèmes non standardisés dénommés «GAMM» (Gestion Administrative et Médicale des Malades et «SIGMA» (Système Intégré de Gestion Médicale et Administrative), elle parvient à obtenir une véritable gestion informatique des dossiers des malades en traitement dans 18 de ses établissements qui groupent ensemble 18.000 lits.

«GAMM» et «SIGMA» forment un système de gestion en temps différé, c'est-à-dire que divers autres utilisateurs se partagent le temps de fonctionnement de l'unité centrale des ordinateurs.

Cependant 200 personnes spécialisées ou formées par l'Assistance publique de Paris s'y consacrent à plein temps.

La masse d'informations rassemblées par les systèmes (entrées, sorties, mouvements, facturation, convocation des malades, actes médicaux, etc.) a fortement diminué les travaux d'écriture pour le personnel administratif et pour le personnel médical. Ainsi, on estime que chaque infirmière gagne en moyenne une demi-heure par jour.

L'ensemble des travaux faits par les systèmes «GAMM» et «SIGMA» a également permis d'abaisser le pourcentage d'erreur de gestion de 15% à moins de 0,5%.

Actuellement, il reste à mettre en place un système de gestion des dossiers des malades externes, c'est-à-dire en traitement en dehors des hôpitaux de l'Assistance publique. En effet, «GAMM» et «SIGMA» n'ont pas été conçus pour intégrer les données correspondantes dont le volume et l'intérêt sont pourtant très importants.

(BNF 19-10-74)

LA MORTALITÉ PRÉNATALE EN FRANCE

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (I.N.S.E.R.M.) a fait récemment, en France, une enquête dans le cadre de «La femme enceinte et le nouveau-né». Cette enquête était dirigée par Mmes les docteurs Claude Rumeau-Rouquette et François Hatton; elle était basée sur les dossiers de 626 maternités, l'interrogatoire de 11.220 femmes et l'analyse, par ordinateur, de 300.000 cartes perforées. Elle a été présentée par le Professeur Constant Burg, directeur général de l'I.N.S.E.R.M.

Cette enquête a montré que 15% des femmes enceintes se soustraient à la surveillance médicale. Beaucoup plus que la modestie des ressources, une information incomplète entraîne la non-observation de la surveillance prénatale qui est de quatre visites durant la grossesse. Le docteur Pierre Charbonneau, directeur général de la Santé, a souligné à cette occasion combien les difficultés de la prévention — qui est le moyen le plus efficace pour éviter les accidents à la naissance — sont parfois grandes.

La corrélation entre le manque de surveillance médicale et la naissance de mort-nés ou de prématurés est indiscutable.

Selon les résultats obtenus, la morti-natalité (enfants mort avant et pendant l'accouchement) s'élève à 13,3 décès pour 1.000 naissances et la mortalité des nouveau-nés (entre 0 et 6 jours) à 10,1 décès pour 1.00 naissances.

Selon le professeur Alexandre Minkowski, de Paris, 35% des risques de la maternité sont imprévisibles et leur prévention doit obligatoirement passer par un examen systématique de toutes les femmes enceintes. Cet examen doit être fait par des spécialistes: obstétriciens ou sages-femmes. Sinon, et comme c'est le cas actuellement, 20% des enfants naissent avec des complications plus ou moins graves.

(BNF 19-10-74)

LA VIE UNIVERSITAIRE AU XIII^e SIÈCLE PRÉSENTÉE À LA SORBONNE

Depuis le 1^{er} octobre 1974 une exposition du «La vie universitaire parisienne au XIII^e siècle» se tient à la Chapelle de la Sorbonne à Paris.

Organisée par le Secrétariat d'État à la Culture et le Secrétariat d'État aux Universités de Paris, cette exposition commémore le 700^e anniversaire du deuxième concile oecuménique de Lyon et celui de la mort de Robert de Sorbon, de saint Bonaventure et saint Thomas d'Aquin, trois des principaux personnages de l'époque. Elle débute au moment même où s'achèvent les travaux du colloque international sur le thème «1274, année charnière» qui a eu lieu successivement à Lyon le 30 septembre, et à Paris le 4 octobre 1974.

Sous les rubriques: Le Monde et Paris au XIII^e siècle, les Institutions et la Vie Universitaire, les Maîtres et les Doctrines, le Rayonnement de l'Université, les organisateurs ont rassemblé des objets d'art, des pièces d'archives et des manuscrits qu'ils ont empruntés aux collections publiques et privées les plus diverses.

Cette première partie de l'exposition replace la vie de l'Université au XIII^e siècle dans son cadre historique.

La deuxième partie révèle la constitution progressive du corps universitaire parisien. Des documents originaux attestent l'essor des institutions nouvelles: facultés, recteurs, collèges, etc.

La troisième partie de l'exposition souligne les grands courants de pensée qui ont marqué l'Université de Paris au XIII^e siècle. Les plus illustres maîtres de l'époque qui enseignèrent à Paris, saint Bonaventure et saint Thomas d'Aquin, appartenaient aux ordres mendiants — les Dominicains et les Franciscains — qui introduisirent progressivement les études aristotéliennes dans l'enseignement théologique.

Enfin, la quatrième partie rappelle le rayonnement de l'Université de Paris. Bénéficiant de la double protection royale et pontificale, celle-ci fut un exemple pour les institutions d'enseignement qui devaient se multiplier à sa suite en France et à l'étranger.

(BNF 19-10-74)

LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA
EXAMENS

Les examens du Collège royal ont lieu en septembre de chaque année. Les candidats qui espèrent se présenter aux examens devront noter les points suivants:

1. Chaque candidat éventuel doit soumettre une demande d'appréciation préliminaire de sa formation.
2. Les candidats qui poursuivent leur formation au Canada devraient soumettre une demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins un an avant la date des examens auxquels ils désirent se présenter, c.a.d. avant le 1er septembre de l'année précédente. Les candidats qui ont obtenu toute ou la majeure partie de leur formation à l'extérieur devraient soumettre leur demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins dix-huit mois avant la date des examens, c.a.d. avant le 1er mars de l'année précédente. Seuls les candidats dont la formation a été appréciée pourront se présenter aux examens.
3. Les candidats qui ont fait apprécier leur formation de la façon indiquée ci-dessus et qui désirent se présenter aux examens devront faire part au Collège de cette intention, par écrit, avant le 1er février de l'année de l'examen. Sur réception de cet avis le Collège obtiendra les rapports d'appréciation en cours de formation au sujet du candidat et les ajoutera dans son dossier. Les candidats seront avisés par la suite s'ils sont éligibles aux examens et si oui, ils recevront la formule d'inscription.
4. On peut obtenir la documentation suivante du bureau du Collège:
 - a) la formule de demande d'appréciation préliminaire de la formation;
 - b) le livret de renseignements généraux au sujet des examens;
 - c) les feuillets décrivant les normes de formation et les examens au sujet de chaque spécialité. Les candidats devront mentionner la(les) spécialité(s) qui les intéresse(nt);
 - d) la liste des programmes de formation au Canada qui sont reconnus par le Collège royal.
5. Toute demande doit être adressée comme suit:

Le Secrétaire,
Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario
K1M 1P4.

AVIS DE CHANGEMENT D'ADRESSE

(À faire parvenir UN mois avant la date d'entrée en vigueur)

Nom
(en caractères d'imprimerie)

Ancienne adresse
(en caractères d'imprimerie)

Nouvelle adresse
(en caractères d'imprimerie)

À partir du

Prière d'expédier à : **L'UNION MÉDICALE DU CANADA**
5064, Avenue du Parc, Montréal H2V 4G2

TABLE DES ANNONCEURS

Ayerst, Laboratoires (Atromide-S)	850-1	Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée (Donnatal)	855
Ayerst, Laboratoires (Orbénine)	867-8	Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée (Robaxisal/Robaxisal C ¹ / ₄ /Robaxisal C ¹ / ₈)	871
Ayers, Laboratoires (Indéral/Diucardin)	991-2-3-4	Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée (Robinul)	1001
Ciba, Produits Pharmaceutiques (Slow-K)	Deuxième page de la couv.	Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée (Pondimin)	1011
Ciba, Produits Pharmaceutiques (Slow-K — posologie)	865	Sandoz Pharmaceuticals (La thérapeutique des céphalées)	986-7
Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada (Avis concernant les examens)	1023	Schering Corporation Limited (Garamycin injectable)	856-7-8
Desbergers Limitée (Oestrilin-Pak)	Quatrième page de la couv.	Schering Corporation Limited (Diprosone)	873-4
Franca, Laboratoires (Glucophage)	Troisième page de la couv.	Schering Corporation Limited (Etrafon)	879
Franca, Laboratoires (Glucophage — posologie)	877	Schering Corporation Limited (Chlor-Tripolon)	989
Frosst, Chas. E. & Cie (P.V.F.)	846-7	Schering Corporation Limited (Tinactin)	1019
Frosst, Chas. E. & Cie (Supres)	1008-9	Smith & Nephew Ltd. (Reconstituants)	1012-3
Geigy, Produits Pharmaceutiques (Anturan)	1003-4-5-6	Upjohn, Compagnie du Canada (Depo-Medrol) ..	860-1
Herd & Charton Inc. (Sulfarlem)	983	Upjohn, Compagnie du Canada (Medrol)	862
Herd & Charton Inc. (Algésal)	985	Upjohn, Compagnie du Canada (Solu-Medrol) ..	881-2
Hoffmann-La Roche Ltée, Montréal (Noludar 300) ..	853	Upjohn, Compagnie du Canada (Neo-Cortef)	997
Hoffmann-La Roche Ltée, Montréal (Valium)	999	Upjohn, Compagnie du Canada (Medrol Topique) ..	1015
Nadeau Limitée, Laboratoire (Nadostine)	1021	Upjohn, Compagnie du Canada (Lincocin)	1016
Omnimed Inc. (Norbitone)	Enveloppe		

Le Glucophage.* **Tout le monde est d'accord.**



C'est le traitement oral logique, efficace et sûr du diabétique adulte et du diabétique obèse.

Quinze ans d'utilisation clinique dans plus de 70 pays et 300 études cliniques le confirment: le Glucophage est maintenant reconnu partout comme une arme de première force dans la lutte menée à l'échelle de l'univers contre le diabète.

Le mode d'action particulier du Glucophage, sa différence pharmacologique importante, son absence d'effets toxiques majeurs, son action durable, son excellente tolérance, son efficacité chez le diabétique obèse et le fait qu'il n'élève pas le taux d'acide lactique et ne cause pas d'hypoglycémie en font un antidiabétique à la fois éminemment efficace et remarquablement sûr.

La monographie du produit et de nombreuses autres publications scientifiques postées sur demande sont, à cet égard, dignes de votre attention. A lire, en particulier, "Quatre années d'étude du Glucophage chez 47 patients diabétiques" du Dr F. Joncas, diabétologue à l'Hôpital Maisonneuve de Montréal et professeur agrégé de médecine à l'Université de Montréal.

Ce travail, publié dans "L'Union Médicale du Canada (tome 101, janvier 1972, pages 65 à 70) confirme l'espoir que le monde médical peut mettre dans le Glucophage pour mieux contrôler le diabète.

LABORATOIRES
FRANCA

920 est, rue Port-Royal, Montréal,
Canada, Membre: ACIM

* Marque originale de Chlorhydrate de Metformine utilisée dans plus de 70 pays.
Droit d'utilisation pour le Canada: Laboratoires Franca Inc.



Et la vie est encore belle!

Aussi longtemps qu'une femme se sent jeune, elle le demeure et souvent son apparente jeunesse n'est que le reflet de son bien-être.

Au cours de la période de la ménopause et de la post-ménopause, OESTRILIN—oestrogénothérapie de remplacement—l'aide à rester jeune.

Pour la femme à l'âge de la ménopause qui entend demeurer alerte, prescrivez OESTRILIN.*

*Oestrogènes conjuguées D.N.C.

Nouvelle présentation:

OESTRILIN-PAK

Sous forme de 21 dragées à 0.65 et à 1.25 mg respectivement, dans un contenant original orné au petit point. Renseignements thérapeutiques sur demande. Aussi disponible en flacons de 100.

Desbergers Limitée
Montréal Canada

