WA
795
N368
1982

INSPQ - Montréal
3 5567 00007 0505

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC
CENTRE DE DOCUMENTATION
MONTRÉAL

Centre de Toxicologie du Québec

Évaluation médicale et environnementale des effets néfastes pour la santé imputables à l'isolation des maisons par la mousse d'urée formaldéhyde

Centre de Toxicologie du Québec

Albert J. Nantel, m.d., M.Sc.

et

Jean-Philippe Weber, Ph.D.

J A N V I E R 1982

Le Centre Hospitalier de l'Université Laval - 2705, boul. Laurier, Québec, Qué. G1V 4G2
TÉL.: (418) 656-8326 (418) 656-8092 (laboratoire)

A. Introduction.

La mousse isolante d'urée-formaldéhyde est utilisée en Amérique du Nord depuis environ dix ans. Dès 1971, l'Office des normes générales du Canada (ONGC) envisageait la nécessité de rédiger des normes pour ce produit. Ce n'est cependant qu'en 1977 que l'ONGC émet de telles normes et que le matériau est accepté par la Société Centrale d'hypothèques et de logement (SCHL). Les programmes de subventions, tant fédéral que provinciaux, visant à promouvoir la conservation de l'énergie favoriseront surtout à partir de 1978, l'utilisation de ce procédé d'isolation dans les résidences canadiennes.

Au cours des années qui ont suivies, des plaintes provenant de personnes ayant utilisé ce matériau dans leur domicile, commencent à parvenir aux divers organismes concernés par ce problème et ce, aux deux paliers de gouvernement. Au Québec, de nombreuses plaintes sont enrégistrées au Centre de Toxicologie du Québec (C.T.Q.), ainsi qu'au Bureau d'Économie d'Énergie et au Ministère de l'Environnement. Dans le but de mettre les données dont ils disposent en commun et d'établir une stratégie d'intervention structurée, ces organismes décident de mettre sur pied un groupe de travail en collaboration avec les divers ministères concernés. Une première réunion se

.../2

tient à Montréal au début de décembre 1980. À la suite de cette rencontre, le C.T.Q. publie un bulletin d'information à l'intention du réseau de santé publique du Québec (DSC-CLSC) afin de les sensibiliser au problème et les inviter à rapporter au C.T.Q. toutes les plaintes qui leur seraient soumises (annexe 1). Le 17 décembre 1980, le Ministère de la Santé Nationale et du Bien-être Social interdit le produit. Le groupe de travail provincial cessera alors ses activités. L'analyse des questionnaires reçus par le C.T.Q. à la suite de la diffusion de son Bulletin d'information par Enersage Canada permettra d'évaluer la prévalence des différents symptômes dont se plaignent les personnes exposées à la mousse isolante d'urée-formaldéhyde (MIUF). On retrouve ces données en annexe 2. Ceci nous permet de plus de constater que la majorité des symptômes sont rapportés par les personnes âgées de 1 et 15 ans de même que celles âgées de 30 à 70 ans. La durée d'exposition plus longue chez ces deux groupes explique probablement la plus forte incidence de symptômes.

Au cours de l'automne 1981, des malades commencent à être referés au C.T.Q. pour évaluation de leurs problèmes de santé. Ceci contribuera à sensibiliser notre équipe aux problèmes médicaux sérieux qui peuvent survenir suite à une exposition à ce produit isolant.

.../3

En novembre 1981, le gouvernement du Québec annonce son plan d'aide aux victimes de la MIUF. Il s'agit principalement d'un programme de dépannage permettant aux personnes qui présentent des problèmes de santé d'être relogés en attendant que des solutions soient apportées à leurs problèmes d'exposition au formaldéhyde.

L'admissibilité au programme sera bâsée sur deux critères:

1. L'obtention d'une attestation médicale décernée par l'un des médecins rattaché aux D.S.C. impliqués dans le programme par le Ministère des Affaires Sociales (M.A.S.).

2. Un taux de formaldéhyde de plus de 0.1 ppm. mesuré par le personnel technique du Ministère de l'Environnement du Québec.

Bien qu'initialement peu impliqué dans ce programme, le C.T.Q. se verra progressivement attribuer la responsabilité de l'évaluation médicale des victimes.

À la fin de novembre 1981, le Ministère de l'Éducation du Québec confie au C.T.Q. le mandat d'évaluer le problème relié à l'isolation par la MIUF de certaines écoles et de faire les recommandations requises.

Le 11 décembre 1981, le M.A.S. confiait au C.T.Q. le mandat de réorganiser le volet évaluation médicale du programme provincial d'aide aux victimes de la MIUF car il devenait évident que l'accès à cette aide gouvernementale était bloquée par un engorgement au niveau de l'obtention d'une attestation médicale appropriée. Ceci était dû aux facteurs suivants:

1. Un nombre de demandes de beaucoup supérieur aux prévisions initiales;

2. Un protocole d'examens non adapté aux problèmes spécifiques de la MIUF et trop long à compléter;

3. Un nombre de médecins examinateurs insuffisant et mal distribués sur le territoire.

Il fut alors décidé d'apporter les correctifs suivants à cet aspect du programme:

1. Confier au C.T.Q. le soin de préparer un nouveau protocole, d'assumer la coordination de l'opération d'évaluation médicale et d'analyser les rapports médicaux. Une copie du nouveau protocole se retrouve à l'annexe 3.

2. D'impliquer tous les D.S.C. dans l'opération et de rendre le protocole suffisamment explicite et simple pour qu'il puisse être complété par n'importe quel médecin.

3. Simplifier et accélérer la procédure de transmission des attestations médicales.

Les résultats ne se firent pas attendre et les rapports médicaux se mirent à affluer au Bureau de dépannage.

La deuxième étape à franchir pour accéder au programme était l'analyse par le personnel du Ministère de l'Environnement des taux de formaldéhyde dans l'air ambiant et dans les murs des maisons. Le déblocage au niveau médical entraîna rapidement une surcharge au niveau des analyses environnementales.

De plus, le programme d'aide au relogement prévoyait deux conditions d'admissibilité pour les victimes:

1. Une attestation médicale.

2. Des taux de formaldéhyde de plus de 0.1 ppm. dans l'air ambiant de la maison.

Ceux qui ne répondaient pas au deuxième critère devaient être évalués par un comité des cas litigieux. Il devint rapidement évident que la majorité des cas allaient se retrouver dans cette catégorie (80%). L'analyse des premiers dossiers complétés démontrait, en effet, qu'il n'existait aucune corrélation entre les taux de formaldéhyde mesurés et le niveau d'atteinte à la santé. On retrouvait la distribution suivante de cas légers, modérés ou graves en fonction des taux de formaldéhyde en date du 16 décembre 1981:

<0.05 ppm	légers	5
	modérés	15
	graves	7
>0.05 <0.1 ppm	légers	10
	modérés	16
	graves	14
>0.1 ppm	légers	3
	modérés	5
	graves	3

.../7

Si l'on appliquait les critères initiaux, on se trouvait donc à reloger en priorité des cas légers parce que leurs taux de formaldéhyde sont supérieurs à la norme et, du même coup on refusait de reloger des cas graves ou modérés dont les taux se situaient en deçà de 0.1 ppm.

Ce manque de corrélation entre les taux de formaldéhyde mesurés dans l'air ambiant des maisons et la fréquence des symptômes rapportés avait aussi été noté dans l'étude réalisée en Ontario et présentée devant la Commission Lamoureux (The report of the Ministry of health of Ontario to the Board of review relative to its urea-formaldehyde foam insulation home testing program, November 13, 1981), et continue de se vérifier dans le cadre du bureau québécois.

Après une revision détaillée des dossiers médicaux d'une douzaine de familles gravement affectées par la MIUF, le docteur Albert Nantel mettait en garde la Commission Lamoureux le 14 janvier 1982 contre le risque de tirer des conclusions trop rapides sur les dangers d'une exposition continue aux émanations provenant de cet isolant (annexe 4). Le but principal de cette intervention était de sensibiliser les gouvernements et l'opinion publique au fait que tout le débat, jusqu'à ce jour, ne s'était concentré que sur le seul risque d'émanations de formaldéhyde à partir de la MIUF. Pourtant, plusieurs indices

.../8

permettaient de croire que ce produit était loin d'être le seul qui pouvait mettre en péril la santé des canadiens exposés à cet isolant:

1. Outre les données recueillies dans le cadre du programme québécois de relogement, d'autres études effectuées à travers le pays à date (notamment l'Ontario et la Colombie Britannique), démontrent aussi l'absence de corrélation entre les problèmes de santé et les taux mesurés de formaldéhyde.

2. De nombreux agents chimiques ont été ajoutés à la MIUF au cours des années afin d'en modifier les propriétés. Citons entre autres le di-aldéhyde, l'alcool furfurique, le polyéthylène glycol, l'acide alkylarylsulfonique, le méthanol, le dialkylalkane phosphonate, l'acide sulphamique, l'acide phosphorique, de l'amidon, du cellulose, etc. (Sodexen Inc.).

3. Il a été démontré (Shirtliffe, CNRC) que d'autres gaz pouvaient provenir de la MIUF, parfois en concentrations supérieures au formaldéhyde. Parmi ceux-ci, on note le benzaldéhyde, des phénols, des crésols, le méthylnaphtalène, l'acétaldéhyde. L'identification de ces gaz par le CNRC ne vient que de débuter.

4. Divers champignons se développent dans les murs isolés avec de la MIUF dont certains sont connus comme étant pathogènes pour l'homme.

5. Des problèmes médicaux non reliés aux propriétés toxiques au formaldéhyde, notamment des dyscrasies sanguines, ont été observés dans des familles exposées à la MIUF.

Tous ces facteurs militent donc en faveur d'une dissociation entre les problèmes de santé imputables à la MIUF et les niveaux de formaldéhyde mesurés dans l'air ambiant des maisons.

Enfin, il nous a été confirmé lors d'une rencontre que nous avons eu à Hull le 8 janvier 1982 avec les scientifiques du C.N.R.C. et de la Santé Nationale qu'aucune étude structurée portant sur les problèmes de santé imputables à une exposition à la MIUF ni encore, aux propriétés toxiques des diverses émanations de la MIUF autres que le formaldéhyde, n'avaient été réalisées au Canada à ce jour. C'est pourquoi nous avons décidé de présenter divers projets de recherche sur le sujet.

.../10

B. Problématique.

Un problème aussi complexe que celui auquel nous faisons face ne peut être résolu par une approche unique sur le plan de la recherche. De plus, l'urgence de la situation nous oblige à séparer notre stratégie d'étude en phases distinctes si l'on veut éviter d'utiliser la population exposée comme cobayes.

1. Études à court terme.

L'objectif principal de ces études est double:

a) Identifier les effets cliniques observés chez les personnes exposées aux émanations provenants de la MIUF.

b) Identifier les gaz ou particules émanants de la MIUF et pouvant expliquer ces effets sur la santé.

En plus d'aider à l'amélioration de nos connaissances scientifiques sur le problème, ces études vont permettre entre autres:

a) De prévenir que des dommages supplémentaires à la santé surviennent chez les populations exposées advenant

ou même, plusieurs années. Il est donc essentiel, dès maintenant, de caractériser ces risques et, aussi, de suivre médicalement ces populations au cours des prochaines années. Seules des études toxicologiques complètes sur la MIUF elle-même et des études épidémiologiques prospectives permettront de réaliser cet objectif. Il est cependant essentiel que de telles études soient mises en marche le plus rapidement possible pendant que:

a) Le produit qui doit être étudié, c'est-à-dire la MIUF qui se trouve dans les murs des maisons, est encore disponible pour étude. D'ici quelques semaines à quelques mois, un grand nombre de résidents l'auront retiré de leurs murs et en auront disposé.

b) Les programmes gouvernementaux actuels, fédéral et provinciaux, permettent d'établir des cohortes valables de personnes exposées à la MIUF et, par conséquent, rendent possible la mise en marche d'études épidémiologiques structurées.

Ces deux types d'études n'imposent pas cependant les mêmes contraintes pratiques pour leur réalisation. Les études épidémiologiques ne nécessitent pas d'investissements initiaux importants avant de débuter. Leurs coûts sont faciles à

déterminer et consistent presqu'exclusivement en salaires, en frais d'informatique et en frais de bureau. Par contre, les études toxicologiques vont être plus difficile à mettre sur pied. En effet, des facilités très particulières de laboratoires expérimentaux et, plus spécialement, des cages d'exposition contrôlée aux substances toxiques, sont nécessaires. Or, de telles facilités sont quasi inexistentes au Canada. En fait, si l'on se fie à l'évaluation de ces ressources effectuées par le Comité associé de toxicologie du C.N.R.C. (annexe 5), seuls le Ministère de la Santé Nationale et la firme privée Bio-Recherche de Montréal, disposent de tels laboratoires. Bien qu'une telle situation puisse surprendre, elle n'en est pas moins réelle. Le C.T.Q. dispose de diverses facilités (documentation; laboratoire analytique - clinique) mais ne possède pas de cages d'exposition pour animaux. Il devient donc difficile de mettre en marche les projets de recherche requis sur le plan toxicologique sans prévoir la création d'un laboratoire expérimental adéquat. C'est d'ailleurs dans cette optique et pour répondre à ce genre de besoin que le C.N.R.C. a recommandé au gouvernement fédéral la création de Centres de Toxicologie de pointe au Canada. Ces Centres serviraient de plus à former les futurs toxicologues, dont les divers milieux canadiens ont et auront besoin dans l'avenir.

Quoiqu'il en soit, de telles études requièrent une planification minutieuse, et il ne nous était pas possible de présenter rapidement des demandes de subvention adéquates à si brève échéance. Nous espérons pouvoir le faire dans les semaines qui suivront.

C. Études à court terme. Proposition du Centre de Toxicologie du Québec.

I Objectif général.

Identifier et caractériser les symptômes, les signes et les perturbations biologiques potentiellement imputables à une exposition à la MIUF et chercher à identifier les contaminants chimiques émanants de cet isolant afin de pouvoir préciser la relation possible de cause à effet entre ces deux facteurs.

II Objectifs spécifiques.

1. Établir la prévalence des différents signes et symptômes retrouvés chez les personnes exposées à la MIUF.

2. Quantifier l'importance de ces divers signes et symptômes en fonction de:

a) l'âge
b) le sexe
c) le niveau d'exposition
d) la durée d'exposition
e) la marque d'isolant utilisée

.../16

f) l'existence de facteur prédisposants (ex. allergies, asthme, etc..).

3. Identifier des modifications biologiques non prévisibles (ex. dyscrasies sanguines).

4. Vérifier s'il existe des pathologies non prévisibles qui peuvent être imputables à une telle exposition (ex. lymphômes, anomalies de la grossesse, tératogénécité).

5. Identifier les gaz ou volatils provenants directement de la mousse isolante par une étude en laboratoire.

6. Identifier et quantifier les gaz ou volatils que l'on peut retrouver dans l'air ambiant des maisons isolées par la MIUF.

7. Vérifier s'il existe un lien possible entre les contaminants identifiés à partir de la MIUF ou retrouvés dans l'air ambiant et les problèmes de santé retrouvés.

8. Suggérer des moyens de prévention et/ou de contrôle des problèmes de santé identifiés, si possible, en regard des produits contaminants retrouvés.

III Méthodologie.

1. Étude des effets sur la santé imputables à une exposition à la MIUF.

a) Prévalence des différents signes et symptômes retrouvés en fonction de divers paramètres d'exposition ou de sensibilité individuelle.

Cette étude est rendue possible par la centralisation au C.T.Q. des rapports d'examens médicaux dans le cadre du programme québécois de relogement des victimes de la MIUF. Ces examens médicaux sont effectués à partir d'un protocole spécifique qui a été établi par le C.T.Q. et orienté vers l'identification des symptômes ou des signes cliniques susceptibles de survenir chez les personnes exposées. Les données contenues dans ces dossiers peuvent facilement être mises en corrélation avec celles obtenues par le Bureau de dépannage de l'Office de la Protection du consommateur en ce qui a trait aux taux de formaldéhyde mesurés, aux caractéristiques architecturales des maisons, à la date de l'isolation, au nom de l'entrepreneur, à la marque du produit isolant et aux diverses données démographiques.

L'informatisation des protocoles médicaux de même que les données provenant du bureau de dépannage, permettra d'obtenir une image rapide et précise de la situation et de faire ressortir les différents facteurs de corrélation recherchés sans pour autant faire accroc au secret professionnel. En effet, nous prévoyons compiler ces données à l'aide d'un micro-ordinateur localise physiquement en dehors du C.T.Q. et accessible uniquement au personnel assermenté et assigné à ce projet. Cet aspect est essentiel si l'on veut éviter que les données du projet ne soient utilisées à d'autres fins. De plus, la collaboration des victimes ne sera possible que si l'on peut les rassurer quant à la sécurité des données recueillies. Ce système n'empêche en rien la production des données dépersonnalisées qui devront servir, de façon continue, au fonctionnement optimal de programmes d'aide gouvernementaux aux victimes.

Une première analyse manuelle des rapports médicaux réalisés à ce jour selon une grille simplifiée (annexe 6) nous a permis d'en vérifier l'utilité et la compatibilité avec la classification en cas légers, modérés ou graves établie par les médecins examinateurs. Il ne fait aucun doute qu'une analyse plus rigoreuse, par ordinateur, selon des critères précis établis à l'avance, permettra d'éliminer un fort pourcentage de biais subjectifs. Si d'autres provinces choisissent d'utiliser le même

.../19

protocole, comme cela semble être le cas, il nous sera alors possible d'augmenter le nombre de nos observations et de compenser les biais systématiques qui peuvent survenir dans diverses régions en fonction de la sur- ou de la sous-information.

Malheureusement, il ne semble pas possible d'analyser les premiers examens médicaux qui furent réalisés selon un protocole différent de celui du C.T.Q. Nous tentons actuellement de voir si des données suffisantes pour être utiles peuvent en être extraites. De toute façon, le nombre total de ces protocoles (environ 1,000) ne devraient pas avoir un impact négatif significatif sur le projet.

Comme on peut le constater, cette phase du projet de recherche revêt un aspect d'urgence particulier puisque tout retard dans sa mise en application risque de nous faire perdre des données irrécupérables.

b) Étude des dossiers médicaux des individus et des familles les plus sévèrement affectés par une exposition à la MIUF.

Même si l'on doit être prudent avant d'en extrapoler les données recueillies à l'ensemble de la population, les

Lorsqu'une piste particulière sera identifiée, il sera possible de contacter les spécialistes médicaux concernés à l'échelle du pays afin de vérifier à leur niveau si des cas similaires ont été observés. Nous avons l'intention, dans cette ligne de pensée, de faire appel aux hématologistes canadiens dans le but de vérifier la validité de notre hypothèse actuelle selon laquelle les personnes exposées à la MIUF sont plus susceptibles de développer des dyscrasies sanguines que l'ensemble de la population. En effet, nous avons pu identifier, à date, trois cas de lymphômes (deux enfants et une femme de 35 ans), deux cas de Hodgkin et un cas de leucémie chez des personnes de moins de 30 ans. De plus, de nombreux cas d'anémie inexpliquée (normocytaire normochrome), de leucopénie, de lymphocytose et de monocytose ont été rapportés. Comme de telles anomalies n'ont jamais été rapportées dans la littérature suite à une exposition au formaldéhyde, nous croyons qu'il y a lieu d'en pousser plus loin l'analyse par différentes approches.

De la même façon, nous avons observé que des troubles visuels différents des effets irritatifs du formaldéhyde surviennent fréquemment. Il s'agit de malades qui se plaignent de scotomes et/ou de baisse de vision. Dans une famille donnée, plusieurs membres adultes et enfants ont présenté de tels problèmes, allant jusqu'à une cécité presque complète pour l'un des

Dans un premier temps, nous avons l'intention de scruter en détails des dossiers médicaux et, plus particulièrement les dossiers hospitaliers, des cas graves qui sont déjà en notre possession et ceux qui nous ont été transmis dans le cadre du programme québécois de dépannage. De plus, nous allons contacter les responsables du dossier au niveau des Ministères de la santé des autres provinces afin d'obtenir leur collaboration dans le même sens. Le mot d'ordre sera enfin communiqué aux diverses associations de victimes afin qu'ils nous informent des cas sévères qui sont portés à leur connaissance.

Une fois bien documentés, ces dossiers seront soumis à l'étude d'un comité de spécialistes dans les disciplines médicales concernées: par exemple, les cas de lymphômes seront étudiés par une équipe formée d'un hématologiste, un immunologue, un généticien, un épidémiologiste et un toxicologue. Si des examens médicaux complémentaires sont requis, ceux-ci seront proposés aux malades concernés après leur avoir fait part des objectifs de l'étude et avoir obtenus d'eux un consentement écrit. Il est peu probable qu'il nous soit possible de déboucher à court terme sur une étude de taux comparatifs de mortalité, compte tenu du petit nombre de personnes impliquées. Ces cas pourront cependant servir lors de la mise en oeuvre de l'étude prospective de cohortes et de l'analyse par taux standardisés de mortalité.

.../22

enfants. Si l'on se rappelle que le formaldéhyde est synthétisée à partir du méthanol (Chimie Organique, Cram et Hammond. McCrawhill) et qu'une fois introduite dans l'organisme humain il se transforme d'abord en acide formique, il devient possible d'émettre une hypothèse qui expliquerait ces troubles visuels. En effet, il est bien connu que l'intoxication par le méthanol peut provoquer une cécité parfois permanente (W. Morton Grant. Toxicology of the eye. Thomas 1974, p. 666-676). On sait de plus que ce n'est pas le méthanol lui-même qui cause cette atteinte du nerf optique mais son métabolite l'acide formique (Martin-Amat, G. et al.Methyl alcohol poisoning. Arch. Ophtalm. 95: 1847-50, 1977). On est donc en droit de se demander si une exposition chronique au formaldéhyde ou à l'un de ses produits de dégradation ne pourrait pas entraîner une atteinte du nerf optique.

À cet effet, nous avons l'intention de faire évaluer les malades en question en ophtalmologie afin de déterminer s'ils sont porteur d'une atteinte du nerf optique.

Un autre exemple de problème non prévu, la fréquence importante des pertes de mémoire des faits récents comme ceux que l'on observe fréquemment chez les alcooliques chroniques. Ces troubles de la mémoire régressent, mais lentement, après l'arrêt de l'exposition.

.../24

Enfin, nous sommes impressionnée par le nombre de grossesses qui se terminent par un avortement ou un accouchement prématuré.

c) Ressources humaines et matérielles requises pour ces deux études cliniques.

1. Ressources humaines.

Une équipe de base, sous la supervision des professionnels du C.T.Q. (voir les curriculum vitae en annexe), devra être mise sur pied afin d'assurer la collecte, le classement et l'analyse informatisée des dossiers médicaux. Cette équipe comprendra:

- Une infirmière épidémiologiste;
- Deux secrétaires médicales;
- Un commis de bureau;
- Un programmeur en informatique à temps partiel.

À cette équipe de base, nous pourrons ajouter, si besoin, des étudiants d'été, des stagiaires, des étudiants de 2ième cycle, et des médecins consultants.

2. Ressources matérielles.

Les seules ressources matérielles requises pour le projet consisteront en:

- Location d'espace;
- Équipement de bureau;
- Équipement d'informatique;
- Fourniture de bureau;
- Frais d'opération.

Comme il s'agit d'un projet à plus ou moins court terme, nous allons réduire le plus possible les coûts de capitalisation notamment au niveau de l'ameublement de bureau, en empruntant au maximum de telles facilités au C.H.U.L. et à l'Université Laval.

La seule pièce d'équipement majeur que nous devront obtenir sera le micro-ordinateur et ceci pour deux raisons:

- Garantir l'aspect confidentiel des dossiers;
- Réduire les coûts.

En effet, l'utilisation, en temps partagé, de l'ordinateur de l'Université Laval comme nous le faisons pour nos autres programmes, ne nous permet pas d'en garantir la confidentialité. C'est pourquoi la mise en mémoire se fera sur place.

.../26

D'autre part, ce projet va requérir beaucoup de temps d'entrée de données mais le traitement statistique des données sera relativement simple. Or, au coût actuel de temps partagé sur les ordinateurs qui nous sont accessibles dans les réseaux hospitaliers ou universitaires sont prohibitifs pour ce genre de travail qui, sur une période d'un an, nous coûterait au moins trois fois plus cher que l'achat du micro-ordinateur. Par contre, le modèle que nous envisageons d'acheter permet la programmation en APL et le traitement statistique des données enregistrées dans sa mémoire à l'aide de temps partagé sur l'ordinateur de l'Université Laval. Cette analyse de coût d'informatique a été réalisée, à notre demande, par une firme conseil, dans le cadre d'un projet similaire (hypothèse d'un volume de 20,000 dossiers/année).

Le budget détaillé apparaît en annexe.

Les données receuillies dans le cadre de ce projet et conservées en mémoire dans l'ordinateur rendront possible la réalisation future d'une étude épidémiologique prospective et en réduiront d'autant les coûts.

.../27

2. Identification des contaminants chimiques pouvant émaner de la MIUF.

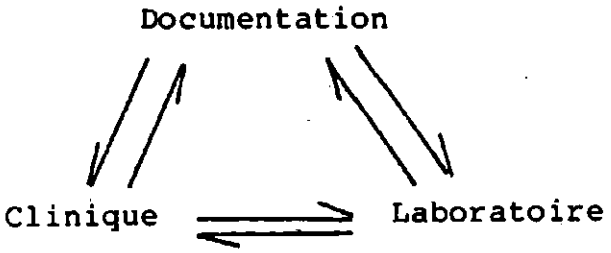
a) Essais d'identification des contaminants émanants de la MIUF.

Comme il y a absence de corrélation entre le niveau de problèmes de santé et les taux de formaldéhyde mesurés dans l'air ambiant des maisons, il est logique d'émettre l'hypothèse que d'autres contaminants chimiques peuvent être impliqués. La présentation faite à la Commission Lamoureux et intitulée "The report on the National testing survey to the board of review urea formaldehyde foam insulation information and coordination centre", a démontré comment il pouvait être difficile de mesurer quantitativement ce gaz dans l'air ambiant lorsque les concentrations s'abaissent en bas de 1 ppm. L'identification et le dosage de gaz encore inconnus à ce niveau de concentration devient extrêmement problématique sinon impossible. Une façon de contourner le problème consiste à étudier le produit concentré, c'est-à-dire la mousse isolante, dans des conditions contrôlées de température et d'humidité afin de capturer les gaz et volatils qui s'en dégagent pour ensuite les identifier par chromatographie. Les principaux produits séparés par cette méthode pourront ensuite être identifiés à l'aide d'un système

chromatographie/spectromètre de masse/ordinateur (GC/MS/Computer). Une fois identifiés, il pourra alors être possible de choisir une méthode de dosage dans l'air ambiant suffisamment sensible et spécifique. Nous avons déjà réalisé des travaux préliminaires en utilisant des échantillons de mousse provenants d'écoles isolées par ce produit. On trouvera en annexe 7 un exemple de chromatogramme réalisé par cette méthode ainsi que les spectres de masse de quelques pics majeurs. Bien que nous disposions d'un système GC-MS, nous croyons qu'il sera plus efficace et plus rentable de faire appel au service de GC-MS-Computer de l'INRS Santé à Montréal car celui-ci dispose d'une banque de spectres de masse informatisée très complète.

Advenant l'identification de contaminants déterminés pouvant diffuser à l'intérieur des maisons, on vérifiera immédiatement si la toxicité du produit pour l'homme est connue. Le C.T.Q. dispose à cet effet d'un centre de documentation très complet et possède un accès direct à un nombre important de banques de données informatisées (Medline, Toxline, chemical abstract, biological abstract, B.I.T., Pascal, Excerpta Medica, etc.). Si la toxicité du produit est connue, on vérifiera si les effets toxiques décrits sont compatibles aux concentrations potentiellement retrouvées et aux effets médicaux observés. Il existera donc une interaction rapide et constante entre les trois secteurs impliqués.

.../29



b) Essais de caractérisation de la MIUF par analyse chromatographique ("Fingerprinting").

L'identification chimique des diverses substances gazeuses ou volatiles qui peuvent être dégagées par la MIUF demeure une opération difficile et complexe. Il n'est pas facile à ce stage de prévoir le degré de succès de cette tentative. Entre-temps, l'établissement de liens de causalité entre certains effets cliniques et l'exposition à cet isolant demeure problématique puisqu'il est maintenant connu que la composition exacte de la MIUF a varié considérablement dans le temps et selon le fabricant ou même le contracteur. Si l'on ne peut définir avec précision la composition de chacune des mousses isolantes, il est cependant possible d'en établir les caractéristiques chromatographiques afin de les comparer les unes avec les autres. Il s'agit, en fait, de vérifier si le profil des pics de rétention chromatographique, réalisé dans des conditions de laboratoire contrôlées et constantes, ne permettrait pas de reconnaître les mousses ayant la même composition et, possiblement, la même origine.

.../30

Le déroulement de ce projet suivra les étapes suivantes:

1. Mise au point de la méthode standardisée d'analyse chromatographique de la MIUF en laboratoire.

2. Vérification de la reproductibilité du profil chromatographique lors de l'analyse répétée du même échantillon.

3. Vérification de la reproductibilité du profil avec d'autres échantillons provenants du même mur isolé.

4. Comparaison des profils obtenus par analyse d'échantillons différents provenants d'édifices ayant été isolés par le même contracteur, au même moment.

Si cette phase du projet s'avère prometteuse, on pourra alors commencer à analyser des échantillons de mousse en provenance de maisons dont les habitants ont présenté des problèmes médicaux similaires (ex. dyscrasie sanguine; troubles visuels; troubles de la mémoire; problèmes respiratoires sévères; etc.).

Cette approche s'inspire de celle utilisée en médecine légale, entre autres dans l'analyse des stupéfiants en vue d'en localiser l'origine géographique.

.../31

D'autres paramètres physico-chimiques pourront s'ajouter au profil chromatographique afin d'en augmenter la précision et la fiabilité d'identification des mousses de même origine.

Cette recherche devra de plus tenir compte des informations nouvelles qui pourront être acquises par d'autres voies telles l'étude plus poussée des brevets, l'identification des additifs utilisés et l'étude des réactions possibles entre ces additifs et les produits d'hydrolyse de la MIUF.

c) Procédure envisagée.

1. But:

Trouver le ou les produits responsables des symptômes observés; mettre au point une méthode pour les mesurer dans l'air ambiant afin d'identifier les maisons insalubres et possiblement, vérifier l'efficacité des moyens choisis pour éliminer les émanations nocives.

2. Protocole suggéré:

a. Prélever un grand nombre d'échantillons de mousse dans différentes maisons et documenter les informations suivantes:

.../32

- Nom, adresse et code postal du propriétaire;
- nom des occupants + âges + No. RAMQ + N.A.S.;
- numéro du dossier médical;
- type de maison et date de construction;
- système de chauffage/ventilation;
- date d.isolation par la MIUF;
- nom du contracteur;
- type de mousse (Marque et No. de lot, résine, agent moussant et tout renseignement pertinent);
- surfaces isolées.

b. Placer chaque échantillon dans un contenant hermétique, inerte; coder pour répérage rapide et entreposer dans un endroit froid pour éviter toute décomposition.

À partir des premiers essais effectués par notre laboratoire, on peut déduire par l'analyse chromatographique que les caractéristiques des mousses sont très variables. De plus, notre laboratoire a déjà identifié à ce jour le 2-n-butoxyéthanol et le 5-méthyl, 2-furaldéhyde lors de l'analyse d'une mousse (Leclercville) par chromatographie en phase gazeuse couplé avec un spectromètre de masse.

.../33

- dégradation du polymère par la chaleur à des températures variant entre 50° et 200°C.

- hydrolyse en fonction du pourcentage d'humidité et de la température.

On peut ainsi obtenir des chromatogrammes reproductibles pour chaque type de mousse sous des conditions données d'humidité et de température. Ensuite on peut identifier les substances correspondant aux pics du chromatogramme à l'aide de la technique GC/MS/COM, en prenant les paramètres chromatographiques préalablement déterminés.

On peut ensuite simuler les conditions existant dans une maison en faisant l'hydrolyse de la MIUF dans une chambre à gaz sous des conditions de température et d'humidité normalement rencontrées. On peut également mettre la MIUF en contact avec les matériaux normalement présents dans les murs des maisons.

f. Identifier les mousses nocives (fabricant, lot, etc.). Cette étape peut être entreprise dès que certaines produits suspects sont identifiés.

Déterminer: 1) si le(s) produit(s) est un ingrédient

de certaines formulations de mousses et s'il est possible d'identifier ces mousses comme provenant d'un fabricant, ou d'un lot particulier, ou de conditions d'application particulières...

2) s'il s'agit d'un produit de réaction d'un ingrédient ou additif de la mousse (possiblement réaction entre mousse et type de matériau présent dans la structure).

g. Évaluer la toxicité potentielle et actuelle des mousses.

Si l'on a trouvé un ou plusieurs paramètres fiables (taux de certains produits dans l'air ou dans la mousse, profil chromatographique, ingrédient ou additif (particulier) qui indiquent un risque pour la santé, on fera des analyses dans les maisons et on tentera d'identifier les mesures correctives appropriées.

Annexe

Budget

Collection et entreposage MIUF

(On suppose échantillons provenant de 10% des maisons isolées au Québec: 0.1 x 26,000 = 2,600).
Chaque échantillon dans contenant de 2 L.

Contenants étanches 2,600 x $ 1.50:	$ 3,900.--
Entreposage: 26' de long d'étagère 7' haut, 24" longueur, température environ 4°C (ou 8-10 m^3):	$ 1,000.--
Compilation questionnaires/entrée sur ordinateur 10/heures = 260 heures à $ 12.--/heure:	$ 3,120.--

Analyse des échantillons.

1 chimiste x 1 an + 6 mois:	$ 35,000.--
1 technicien x 1 an + 6 mois:	$ 25,000.--
Materiel: location GC supplémentaire/3 mois Varian 3700 + FID:	$ 5,000.--
Achat 6 colonnes capillaires x $ 600.--:	$ 3,600.--
Fournitures:	$ 2,000.--
Analyses GC/MS/COM. INRS Santé	$ 8,000.--
Disques magnétiques pour enregistrement des spectres:	$ 600.--
Sub-total:	$ 87,220.--
Frais d'administration 10%	$ 8,722.--
Total:	$ 95,942.--

Annexe

Budget de l'étude des effets sur la santé imputable à la MIUF.

I	Location d'espaces:		
	2,000 pieds carrés à $ 17.-- le pied carré:		$ 34,000.--
II	Équipement:		
1.	Micro-ordinateur Apple II Plus 64K:	$	1,965.--
	Imprimante Centronics 353:	$	3,491.--
	Interface Serie:	$	260.--
	Keyboard enhancer:	$	175.--
	Monitor 12" vert	$	290.--
	Super Text II:	$	180.--
	Video term 80 x 24 colonnes:	$	490.--
	Disque rigide 10 nb/1.6 nb back-up:	$	8,650.--
	Contrôleur de disque:	$	957.--
	Meuble Apple desk:	$	302.--
	Numeric key pad:	$	215.--
2.	Une machine à écrire IBM selectric	$	1,400.--
3.	Deux filières à $ 410.--:	$	820.--
4.	Deux bureaux à $ 239.--:	$	478.--
5.	Trois lampes à $ 80.--:	$	240.--
6.	Trois chaises à $ 97.--:	$	291.--
III	Location d'un appareil à photocopier de marque Xerox 3400 par année:	$	6,000.--
	Location de trois téléphones et de deux lignes téléphoniques/année plus installation:	$	1,230.--
	Sub-total:	$	61,434.--

.../2

Annexe (suite)

	Sub-total rapporté	$ 61,434.--
IV	**Personnel.**	
1.	Une infirmière épidémiologiste à $ 450.--/semaine x 52 semaines:	$ 23.400.-- ✓
	Bénifices marginaux 11.3%:	$ 2,600.-- ✓
2.	Deux secrétaires médicales à $ 280.--/semaine x 52 semaines:	$ 29,120.-- ½
	Bénifices marginaux 11.3%:	$ 3,290.-- ½
3.	Un commis de bureau à $ 260.--/semaine x 52 semaines:	$ 13,520.-- ✓
	Bénifices marginaux 11.3%:	$ 1,527.-- ✓
4.	Un programmeur en informatique à $ 520.--/semaine x 4 semaines:	$ 2,080.-- ✓
V	**Fournitures de bureau et frais divers.**	
1.	Papetterie:	$ 6,000.-- ✓
2.	Frais de poste:	$ 3,000.-- ✓
3.	Interurbains $ 500.--/mois:	$ 6,000.-- ←
4.	Frais de déplacement:	$ 5,000.-- ✓
5.	Coût de reproduction des dossiers médicaux à partir des archives médicales des hôpitaux ou des bureaux de médecins:	$ 2,000.-- ✓ charges à l'extérieur
6.	Temps d'ordinateur pour l'analyse statistique des dossiers:	$ 2,000.-- ✓
7.	Frais de consultants 25 vacations à $ 90.--/vacation:	$ 2,250.-- ✓
	Total:	$ 163.221.--

PROGRAMME PROVINCIAL DE TOXICOLOGIE INDUSTRIELLE
BULLETIN D'INFORMATION

Annexe 1

DU

Centre de Toxicologie du Québec
SECTION INFORMATION-DOCUMENTATION

TAT-HA, Cécile, M.Sc., Chargée de programme de toxicologie industrielle
NANTEL, Albert, M.D.,M.Sc., Directeur du C. T. Q.
BENEDETTI, Jean-Louis, M.D., Chef de la Section I.-D.

VOLUME 1 NUMÉRO 5 OCTOBRE/NOVEMBRE 1980

Informations générales:

- Le Centre de Toxicologie du Québec a emménagé récemment dans de nouveaux locaux, situés au niveau du Foyer des Vétérans, au C.H.U.L. L'adresse demeure la même, sauf que le numéro de porte est 656.

- Vous pouvez communiquer avec la section de toxicologie industrielle au numéro suivant: (418) 656-8326.

- En ce qui concerne les demandes de composition, nous avons réussi à rattraper en grande partie le retard accumulé durant l'été. Nous pouvons maintenant répondre prioritairement aux demandes qui justifient une intervention immédiate à condition que vous écriviez la mention "urgent".

- Dans le présent bulletin d'information, nous avons choisi le formaldéhyde comme thème d'étude du fait de l'utilisation de ce produit dans des domaines très diversifiés: désinfectant, préservatif, matière première de synthèse de produits chimiques, de matières plastiques, etc...

Formaldéhyde: Problème lié à la construction et à l'isolation des habitations.

L'invasion de la vie quotidienne du public par le formaldéhyde se fait surtout par le biais des mousses isolantes et des colles à base d'urée-formaldéhyde utilisées dans le bois pressé et les produits en contreplaqué.

Les mousses isolantes et les colles peuvent contenir un excès de formaldéhyde n'ayant pas réagi au moment de la polymérisation. Outre ce formaldéhyde résiduel résultant de l'excès de matière première de synthèse, l'urée-formaldéhyde (utilisé largement comme mousse isolante injectable sous pression dans les murs)peut être sujet à une certaine dégradation qui libère une faible quantité de formaldéhyde pendant un temps assez long. L'échauffement et l'humidité favorisent cette dégradation. Depuis 1978, le formaldéhyde dégagé des mousses isolantes et des installations en contreplaqué (des maisons mobiles notamment) entraîne de nombreuses plaintes de la part des utilisateurs. Aux États-Unis on a enregistré au moins 1000 cas de plaintes dont environ 600 proviennent des habitants de maisons mobiles. Bon nombre de cas sont suffisamment graves (28 hospitalisations pour détresse respiratoire) pour qu'aux États-Unis s'amorce une réévaluation de l'utilisation de l'urée-formaldéhyde face aux risques qu'il représente pour la santé publique. Dans certains états (au Massachusetts notamment), l'utilisation de la mousse d'urée-formaldéhyde comme isolant est interdite depuis novembre 1979. Plusieurs autres états (Washington, Oregon, etc...) révisent également leur position face à ce produit.

Ce type d'interdit et la révision du problème formaldéhyde sont motivés par plusieurs raisons:

1. On ne connaît pas le seuil d'activité biologique du formaldéhyde. Expérimentalement, le formaldéhyde agit à partir de 0.04 mg/m^3, mais ce seuil est beaucoup plus bas (pratiquement indétectable) pour les personnes sensibilisées, et la sensibilisation englobe environ 4 à 8% de la population.

2. D'après les plus récentes études (Garry 1980), les jeunes enfants (0 à 3 ans) sont beaucoup plus sensibles aux effets nocifs du formaldéhyde, (à l'exception de la céphalée).

3. Les personnes âgées, et les personnes ayant déjà des problèmes respiratoires (asthme par exemple) sont également plus sensibles.

4. Le formaldéhyde est mutagène et récemment il s'est révélé comme cancérigène en expérimentation chez le rat (Golberg, 1980).

En règle générale, le formaldéhyde n'est pas considéré comme tératogène.

Au Canada, les inconvénients de la mousse isolante d'urée formaldéhyde commencent également à se manifester. Le Bureau de l'Économie d'Énergie, le Ministère de l'Environnement, et le Centre de Toxicologie du Québec (C.T.Q.) ont enregistré un certain nombre de plaintes. On prévoit une recrudescence de ces plaintes au cours des prochains mois. En effet, pendant les mois de janvier et février, les taux de formaldéhyde dans les résidences isolées par la mousse (urée-formaldéhyde) risquent d'augmenter considérablement, car le chauffage fonctionne et l'aération est moindre du fait de la température extérieure. Les taux diminuent au printemps (aération possible) et remontent ensuite l'été surtout lorsque la chaleur s'accompagne d'un taux élevé d'humidité. Le Bureau de l'Économie d'Énergie en collaboration avec le Ministère de l'Environnement et le C.T.Q. essayent d'évaluer l'ampleur du problème "formaldéhyde" dans la province. Nous souhaitons que le réseau de santé publique, (D.S.C. et C.L.S.C.), rapportent les cas de plaintes au Bureau de l'Économie d'Énergie. Tél.: 1-800-361-5600. Pour la région de Montréal: tél: 873-7121.

La compilation du nombre de plaintes permettra une vue plus concrète des inconvénients de l'utilisation de la mousse en urée-formaldéhyde; il sera alors plus facile au Bureau de l'Économie d'Énergie de définir sa position à l'égard de ce produit. Vous voudrez bien vous servir du questionnaire annexé à la fin de ce bulletin pour rapporter les cas dont vous avez connaissance, ce qui permettra de:

1. Définir s'il s'agit d'un problème de formaldéhyde.
2. Discriminer le genre d'exposition (par isolant; par colle de contreplaqué, etc...).
3. Évaluer grossièrement la gravité de l'exposition à l'aide du questionnaire que nous vous soumettons. Vous ferez parvenir ensuite au C.T.Q. une copie de chaque questionnaire complété.
4. Avertir le Bureau de l'Économie d'Énergie du cas.
   Vous pouvez transmettre ce bulletin ou les informations qu'il contient aux personnes concernées.

Bibliographie.

1) ANDERSON, et al. Toxic. appl. pharmacol. 51/1: 9-17, 1979.

2) BROWNING, E. Toxicity and metabolism of industrial solvents. Ed.Elsevier, 1965.

3) GOLBERG, L. Progress report on CIIT formaldéhyde studies, 1980.

4) DOST, F. Symposium on particle board 13: 317-327, 1979.

5) FELDMAN, et al. Hyg. Sanit. 36: 174-180, 1971.

6) GAMBLE, J. et al. Am. Ind. Hyg. Ass. J.: 499-513, 1976.

7) GARRY, V. et al. Minn. Med. 63: 107-111, 1980.

8) GUNBY, P. J.A.M.A. 243/17: 1697-1703, 1980.

9) LOOMIS, T. Arch. Path. Lab. Med. 103: 321-324, 1979.

10) MEHL, J. Feuillets de médecine du Travail 5: 1-4, 1974.

11) MORIN, N.S. et al. Ecotox. and Env. S. 2: 133-141, 1978.

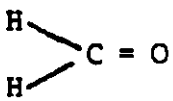
12) SCHOENBERG, J. et al. Arch. Env. Health 30: 574-577, 1975.

13) Formaldehyde. An assessment of its health effects by committee on toxicology. National Academy of Sciences. Wash., March, 1980.

FICHE TOXICOLOGIQUE DU CENTRE DE TOXICOLOGIE DU QUÉBEC	Dénomination commune Internationale	
Notes établies par: TAT-HA, Cécile, M.Sc. NANTEL, ALBERT, M.D., M.Sc. BENEDETTI, Jean-Louis, M.D.	Synonymes appellations communes Noms déposés	MÉTHANAL, FORMOL, ALDÉHYDE FORMIQUE

Noms anglais: Formaldehyde, oxomethane, methylene oxide, formic aldehyde, methylaldehyde.

Formules chimiques	Brute	HCHO PM = 30.03
développée		



Propriétés physico-chimiques	Utilisations	Entreprises types
Apparence*:Gaz incolore d'odeur désagréable. Pt. d'ébull: -19.5°C. Réactivité: se polymérise, réagit facilement avec les systèmes biologiques Densité de vapeur: 1.03(air=1) Explosif: de 7 à 73% dans l'air Solubilité: soluble dans l'eau, alcools, acétone,... Limite olfactive: environ 0.05 ppm.	Industrielles: Matière première de synthèse de: hexaméthylène-tétramine; pentaérythrol, matières plastiques, colles, résines... (aminoplastes, phénoplastes, polyacétals...). Agricoles: Insecticides. Médicales: Désinfectants	- Industrie chimique. - Fabrication d'encre, vernis, colle, caoutchouc, mousse isolante. - Fabrication de planches en contre-plaqué (colle). - Industrie textile, soie artificielle (polymères, comme apprêt de textiles) - Tannerie. - Fumigation. - Hôpitaux (désinfection des appareils de dialyse). - Fabrication de cosmétiques - Travaux d'histopathologie. - Salon funéraire (embaumement).

* En général vendu sous forme de solution aqueuse de 30 à 50% pouvant contenir jusqu'à 15% de méthanol comme stabilisant.

Réf.: 1) Occupational diseases. NIOSH, 1977.
2) Occupational Health and Safety. I.L.O. Geneva. 1972

Absorption	Distribution et biotransformation.	Rétention	Excrétion
- Pulmonaire (environ 100%) - Cutanée (possible) - Orale (surtout accidentelle)	La distribution semble se limiter au sang et aux viscères La biotransformation a lieu surtout au niveau du foie, mais également au niveau des érythrocytes		Excrétion urinaire du métabolite sous forme de formate.

$$HCHO \xrightarrow[\text{(S-formylglutathion)}]{\text{formaldéhyde déshydrogénase}} HCOOH \xrightarrow{\text{formate déshydrogénase}} CO_2 + H_2O$$

formaldéhyde — (intermédiaire =) — acide formique

Conjugué par les acides aminés du foie

→ formate urinaire

Évaluation du toxique en milieu biologique	Normes admises des produits dosés		
	personne non-exposée	exposition professionnelle	
		optimale	maximale
1) Formaldéhyde sanguin	0	Les études actuelles n'ont pas fourni de données suffisantes pour définir la concentration du formaldéhyde sanguin.	
2) Acide formique (formate urinaire)	concentration dépendant du métabolisme de certains acides aminés.		

Normes d'exposition admises en milieu de travail:

Québec: 2 ppm., 1980
U.S.A.: 2 ppm., 1980

Réf.: 1) De Bruin, A. Biochemical toxicology of environmental agents. Elsevier, 1976.

2) Uotila, L. Koivusalo, M. J. Biol. Chem. 249: 7653, 1974.

3) Ahmed, A. Anders, M.W. Biochem. Pharm. 27: 2021-25, 1978.

TOXICITÉ	Manifestations cliniques	
	Intoxication aiguë, subaiguë	Atteinte chronique
Système nerveux central et périphérique.		Céphalée, somnolence, faiblesse, fatigue sensorielle. Irritabilité occasionnelle.
Cardiovasculaire	Chute de la tension (ingestion de doses importantes).	
Système gastro-intestinal.	Troubles gastro-intestinaux (diarrhée)	Nausée, soif anormale.
Foie Rate Rein		Altération des fonctions hépatiques (possible). Atteinte rénale (surtout expérimentale).
Voies respiratoires.	- oedème pulmonaire - pneumonite - diminution de l'activité ciliaire (des bronches)	Sécheresse du nez et de la gorge, irritation, toux, expectorations, augmentation de la résistance pulmonaire, asthme.
Oeil.	Ulcération de la cornée. Kératite. Baisse de vision.	Irritation, oedème des paupières, larmoiement, conjonctivite.
Peau, phanères		Urticaire, eczéma de contact, eczéma allergique. Fissure et ramollisement des ongles.
Système sanguin		
Os		
Système hormonal		
Cancer		Cancérigène expérimental chez le rat.
Enzymes		Inhibe la cholinestérase (possible)

Sommaire du traitement:

1) Retirer l'intoxiqué du milieu contaminé.
2) Laver abondamment les parties du corps ayant été en contact avec le produit.
3) En cas d'ingestion, faire absorber du lait, du pain ou autre protéine.
4) Appeler un C.A.P. pour la conduite à tenir ultérieure.

Réf.: 1) Browning, E. Toxicity and metabolism of industrial solvents. Ed. Elsevier, 1965.
2) Mehl, J. Feuillets de médecine du travail 5: 1-4, 1974.
3) Golberg, L. Progress report on CIIT formaldehyde studies, 1980.
4) Poisindex.

Protection individuelle
Gants: 1) enduits de caoutchouc (Grab-it) 2) enduits de Néoprène (Scorpio, Néox,...) 3) résistants au solvants (Sol-vex).
Masques* à cartouches spécifiques aux vapeurs organiques (O.V.). Pour une atmosphère très polluée, le respirateur autonome est préférable.
Lunettes, s'il y a risque d'éclaboussure.

Protection collective
En milieu de travail: ventilation adéquate. Condition à éviter: éviter contact avec la chaleur, les étincelles, les flammes, les produits oxydants (surtout l'acide performique avec lequel il réagit brutalement).
Précaution de stockage: dans des récipients bien identifiés; dans des endroits frais et bien ventilés.

* Cependant, selon Mehl, J., le port de masques au charbon activé ne peut être considéré que comme une solution médiocre, de courte durée.

Cas clinique: Intoxication au formaldéhyde.

Il s'agit d'un jeune homme de 20 ans qui est à l'emploi d'une compagnie de raffinage du sucre où il est opérateur d'un système de centrifugation. En mars 1976, au cours de son travail, on lui demande de descendre dans un réservoir qui contenait, semble-t-il, du formaldéhyde. Il n'est pas sitôt rendu en bas de l'échelle qu'il perd conscience. Il est alors transporté au service d'urgence de l'Hôpital Général de Montréal où l'on note: un coma d'une durée d'environ 3 heures, des ecchymoses à la tête, au coude et à la mâchoire. Au réveil, le patient présente: céphalées, nausées et vomissements, toux non productive.

L'examen met en évidence:

- Des râles pulmonaires.
- Un bloc incomplet de la branche droite du faisceau de His.
- Un échocardiogramme compatible avec une petite communication entre les deux oreillettes (CIA).

L'évolution est satisfaisante et il peut quitter l'hôpital après quelques jours. Il doit cependant être revu en externe pour contrôle pulmonaire et cardiologique.

Il est revu à plusieurs reprises en clinique externe à cause de la persistance de ses céphalées bitemporales.

Il se plaint de plus de vision embrouillée et de diplopie. Les examens se révélèrent négatifs et il est traité avec de l'acide acétyl salicylique.

Un E.E.G fait le 12 mars 1976, était anormal et montrait des ondes lentes bilatérales qui semblaient provenir des régions sous-corticales.

Des E.E.G de contrôle sont faits les 14 novembre 1977 et 24 février 1978. Ils montrent une certaine amélioration par rapport au précédent mais il y a persistence d'une activité thêta considérable dans les régions temporales.

Au moment ou il est vu en consultation au Centre de Toxicologie du Québec (C.T.Q.), il se plaint encore de céphalées occasionnelles qui ne durent cependant pas très longtemps. Il se plaint de plus de faiblesse des membres et surtout des membres inférieurs. La diplopie a disparu mais il persiste une vision embrouillée lorsqu'il est fatigué. Il se dit dyspnéique à l'effort mais on doit retenir qu'il est porteur d'une communication inter-auriculaire.

OPINION.

L'intoxication par le formaldéhyde par inhalation entraîne une irritation importante des voies respiratoires. Dans les cas sévères comme celui-ci, on peut observer une atteinte pulmonaire sous forme de pneumonite chimique et, à l'occasion, oedème pulmonaire. L'individu exposé à ces hautes concentrations perd rapidement conscience.

Les séquelles sont rares, si ce n'est des symptômes généraux à type de céphalées, troubles visuels et étourdissements.

On doit cependant noter que dans ce cas particulier, la perte de conscience a duré environ 3 heures. Il a donc pu se produire un phénomène d'anoxie cérébrale qui expliquerait les anomalies à l'E.E.G. et la persistance des symptômes.

Questionnaire sur l'exposition domiciliaire au formaldéhyde. I

I Identification des personnes concernées.

- Nom de la famille ou de la personne concernée _____

- Nombre de personnes concernées _____
(pour chaque personne symptomatique, remplir Questionnaire II)

II Présence de formaldéhyde au domicile.

Les personnes se plaignent-elles d'odeur désagréable? OUI ☐ NON ☐

Y a-t-il eu une visite du ministère de l'Environnement pour l'identification de l'agent polluant? OUI ☐ NON ☐

Y a-t-il eu des mesures quantitatives de formaldéhyde? OUI ☐ NON ☐

III Sources de polluant au domicile.

Y a-t-il eu une injection de mousse isolante dans les murs? OUI ☐ NON ☐

dans les entretoits? OUI ☐ NON ☐

Quel est le nom du produit: _____

Quel est le nom du fabricant: _____

Quelle est la quantité approx. utilisée: _____

Les personnes ont elles ressenti des malaises immédiatement après l'isolation? OUI ☐ NON ☐

Les personnes ont elles ressenti des malaises quelque temps après l'isolation? OUI ☐ NON ☐
Après quel délai? _____

IV Date de l'isolation: _____

Date de la plainte: _____

V Partie clinique (tableau de la page suivante à compléter pour chaque personne présentant une symptomatologie).

Légende: (+) manifestation minime (++) manifestation modérée (+++) manifestation importante

La somme des réponses aux différents niveau de gravité permettra une évaluation de l'importance de l'exposition.

Questionnaire II

Tableau clinique à compléter

- Nom et prénom de la personne exposée_____
- Âge_____
- Antécédents médicaux (surtout problèmes respiratoires ou dermatose)

_____

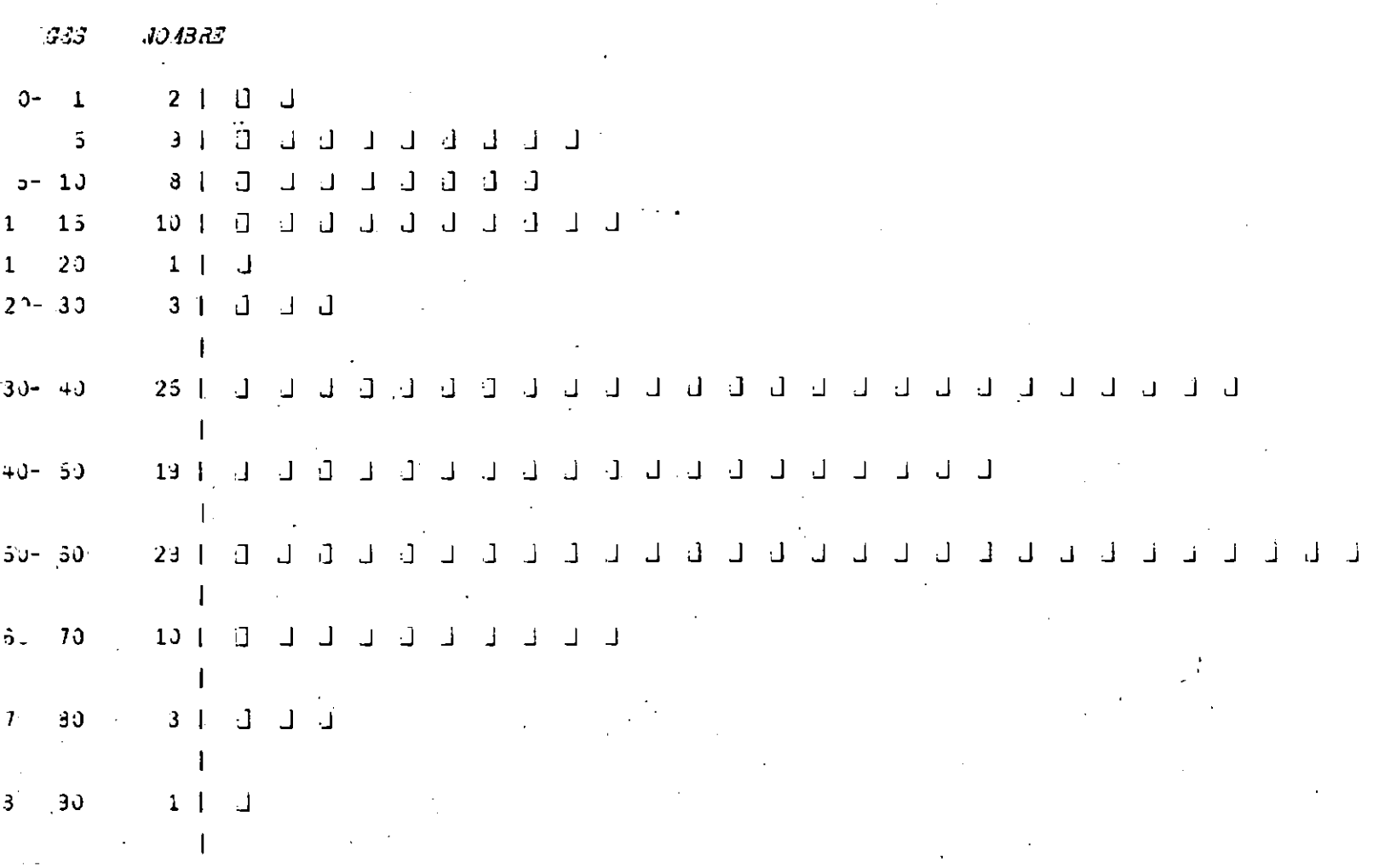
_____

- Si cette personne est en contact professionnel avec les gaz et solvants les plus communs (CO, Toluène, Xylène, hydrocarbures,...indiquez le ou lesquels: _____

Organe atteint	Les manifestations les plus communes	Niveau de gravité			Lorsqu'on cesse l'exposition.	
		+	++	+++	Les symptômes disparaissent	Les symptômes persistent
Yeux	Irritation					
	Rougeur					
	Larmoiement					
	Conjonctivite					
Odorat	Perception d'odeur					
	perte transitoire d'odorat					
Voies respiratoires	Sécheresse du nez et de la gorge					
	Irritation bronchique					
	Toux					
	Gêne respiratoire					
	Dyspnée					
	Asthme					
	Rhinite pharyngite					
	Sensation d'étouffement					
	Respiration difficile et bruyante					
	Emphysème					
Système nerveux central	Céphalée					
	Somnolence					
	Trouble du sommeil					
	Irritabilité					
Système gastro-intestinal	Nausée					
	Vomissement					
	Diarrhée					
Peau	Eczéma					
	Urticaire					
	Irritation					
Autres problèmes:						

Annexe 2

Distribution des personnes qui rapportent des symptômes en fonction de l'âge (n = 100)



Questionnaire II — Annexe 2

Tableau clinique à compléter

- Nom et prénom de la personne exposée _____
- Âge _____
- Antécédents médicaux (surtout problèmes respiratoires ou dermatose)

_____

_____

- Si cette personne est en contact professionnel avec les gaz et solvants les plus communs (CO, Toluène, Xylène, hydrocarbures,...indiquez le ou lesquels: _____

Organe atteint	Les manifestations les plus communes	Niveau de gravité			Lorsqu'on cesse l'exposition.	
		+	++	+++	Les symptômes disparaissent	Les symptômes persistent
Yeux	Irritation				Total:	58%
	Rougeur					36%
	Larmoiement					38%
	Conjonctivite					16%
Odorat	Perception d'odeur					40%
	perte transitoire d'odorat					6%
Voies respiratoires	Sécheresse du nez et de la gorge					72%
	Irritation bronchique					33%
	Toux					52%
	Gêne respiratoire					38%
	Dyspnée					14%
	Asthme					11%
	Rhinite pharyngite					18%
	Sensation d'étouffement					31%
	Respiration difficile et bruyante					29%
	Emphysème					3%
Système nerveux central	Céphalée					44%
	Somnolence					32%
	Trouble du sommeil					36%
	Irritabilité					30%
Système gastro-intestinal	Nausée					22%
	Vomissement					10%
	Diarrhée					16%
Peau	Eczéma					15%
	Urticaire					8%
	Irritation					23%
Autres problèmes:						

Annexe 3

Centre de Toxicologie du Québec

Programme de dépannage des victimes de la mousse d'urée-formaldéhyde

Protocole d'évaluation des effets sur la santé

Centre de Toxicologie du Québec

Section I

Informations pour le médecin examinateur.

Section II

Informations générales sur les résidents du domicile. Doit être complété par l'un des résidents.

Section III

Informations sur la personne examinée, ses antécédents médicaux et son histoire occupationnelle. Doit être complété par la personne examinée ou l'un des parents de l'enfant examiné.

Section IV

Évaluation des symptômes. Doit être complété par le médecin ou, le cas échéant, par l'infirmière.

Section V

Examen physique. Doit être effectué par le médecin.

Section VI

Autorisation de transmettre les informations médicales et attestation du médecin.

Le Centre Hospitalier de l'Université Laval - 2705, boul. Laurier, Québec, Qué. G1V 4G2
TÉL.: (418) 656-8326 (418) 656-8092 (laboratoire)

SECTION I

Informations pour le médecin examinateur.

L'isolation des maisons à l'aide de la mousse d'urée-formaldéhyde (MIUF) entraîne un dégagement de formaldéhyde et, probablement certains autres gaz toxiques, à des concentrations variables, dans l'air ambiant des différentes pièces du domicile. La quantité de gaz dégagés est fonction de nombreux facteurs tels, l'architecture de la maison, la surface isolée, la technique d'injection de la mousse, le degré d'humidité, la qualité du produit, etc.. De plus, la concentration dans l'atmosphère va varier dans le temps à cause de facteurs climatiques, du degré de chauffage et de ventilation de la maison, du degré d'instabilité du produit, etc.. Le degré d'exposition des résidents peut donc fluctuer selon la pièce où ils se trouvent et le moment de la journée. Les personnes les plus exposées sont donc celles qui demeurent toute la journée dans la maison.

Le formaldéhyde, ou formol, est un irritant primaire et un allergène. Le degré d'irritation qu'il produit est fonction de sa concentration dans l'air ambiant. À faible concentration, il affectera principalement les yeux et les voies respiratoires supérieures. Si la concentration augmente, on notera une irritation de la peau et des voies respiratoires plus profondes. Si l'exposition est de courte durée, les symptômes

.../2

disparaissent rapidement. Par contre, lors d'expositions répétitives ou continues, les effets irritatifs peuvent entraîner des phénomènes inflammatoires persistants, des surinfections et des hémorragies, notamment au niveau des muqueuses.

Le formaldéhyde étant facilement soluble dans l'eau, il se dilue dans la salive et, de là, passe dans le tube digestif. Alors apparaissent les symptômes gastro-intestinaux (nausées, anorexie, vomissements, diarrhée). L'effet local au niveau du nez peut perturber le sens de l'odorat.

Absorbée dans la circulation, le formaldéhyde entraîne des effets systémiques surtout au niveau du système nerveux (céphalées, somnolence, fatigabilité, irritabilité, trouble du sommeil, etc..). Après un certain temps c'est l'état général de la personne exposée qui sera affecté. Les personnes dont la résistance physique est moindre, seront affectées plus rapidement et plus sévèrement (ex. enfants, vieillards, malades).

Quant aux autres produits qui peuvent être dégagés dans l'air ambiant à partir de la M.I.U.F., ils n'ont pas encore été identifiés et, par conséquent, nous ne savons rien de leur toxicité potentielle. Nous pensons que de telles émanations existent pour trois raisons:

.../3

1. Nous ne trouvons aucune corrélation entre les taux de formaldéhyde dans l'air ambiant et le degré d'atteinte à la santé.

2. Les pathologies observées chez les personnes exposées à la M.I.U.F. ne correspondent pas toujours à ce que nous connaissons de la toxicité de la formaldéhyde.

3. La composition de la M.I.U.F. a varié dans le temps et nous ne savons pas encore quelle peut être la toxicité des autres substances ajoutées ou des produits de réaction ou de dégradation.

L'exposition chronique à la formaldéhyde peut entraîner une sensibilisation de l'individu et, par conséquent, des réactions allergiques locales (ex. rhinites, sinusites, dermites) ou pulmonaires (ex. asthme). Les personnes qui présentent des antécédents d'allergies sont évidemment plus susceptibles de développer de telles réactions. Une fois sensibilisé, l'individu réagira même à des concentrations très faibles du produit.

L'expérimentation in vitro a démontré les effets mutagènes de la formaldéhyde. Des cancers du nez chez le rat et la souris se produisent en laboratoire. Les propriétés cancérigènes du produit n'ont cependant pas encore été mise en évidence chez l'homme.

Les risques pour la femme enceinte sont encore mal connus. C'est pourquoi nous considérons qu'une telle exposition doit être évitée jusqu'à nouvel ordre, en autant que faire se peut.

.../4

Objectifs de ce protocole

1. Objectif immédiat: Permettre au médecin d'établir si les symptômes rapportés et les signes observés sont compatibles avec une exposition anormale à la M.I.U.F.

Comme il n'existe pas d'examens de laboratoire permettant de confirmer une telle relation de cause à effet, le médecin doit fonder son jugement sur son sens clinique. C'est pourquoi ce formulaire d'examen est directif et une insistance particulière est placée sur les symptômes caractéristiques d'une surexposition à la M.I.U.F. La chronologie d'apparition des problèmes médicaux et le fait qu'ils s'atténuent ou disparaissent en dehors du domicile aide au diagnostic.

Si le médecin, à la fin de son examen, croit que les problèmes de santé de l'un ou plusieurs des résidents du domicile sont reliés à une exposition à la M.I.U.F., il fournit alors une attestation écrite à ce fait.

Cette attestation permet aux résidents du domicile d'avoir accès au programme d'aide au relogement (évaluation des taux de formaldéhyde dans la maison, établissement d'un devis des travaux nécessaires pour corriger la situation et aide financière en vue d'un relogement temporaire).

.../5

2. Objectif secondaire: Tenter d'établir s'il existe une corrélation entre les tableaux cliniques observés et les émanations de substances toxiques provenant de la M.I.U.F.

À noter que:

a) Pour avoir droit au programme de relogement, il n'est pas nécessaire que plusieurs résidents du domicile affecté présentent des problèmes de santé compatibles avec une exposition à la M.I.U.F. Un seul résident suffit. Si la situation l'exige, vous n'avez donc pas à examiner tous les résidents du domicile, de façon immédiate, avant d'émettre une attestation écrite. On vous suggère d'examiner d'abord la personne qui semble la plus affectée.

b) Durant votre examen physique, vous devriez apporter une attention particulière aux tissus et organes les plus exposés (yeux, nez, gorge, poumons, revêtement cutané) et identifiés par un astérisque.

c) Il est important que ce protocole ainsi que l'attestation signée soient transmis immédiatement au D.S.C. de votre région. Celui-ci avisera par téléphone le Bureau de dépannage de la teneur de l'attestation afin que les autres étapes de la

procédure puissent être mises en marche immédiatement. Il verra ensuite, dans les meilleurs délais, à transmettre le dossier au:

Docteur Albert J. Nantel
Directeur
Centre de Toxicologie du Québec
2705, boul. Laurier
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G2

Le degré de gravité de l'atteinte à la santé peut se fonder sur la liste des critères décrits à la fin du document. Ces critères ne vous sont suggérés que dans le but de vous guider dans votre décision. Comme vous pourrez le constater, ils sont de deux ordres:

1. Sévérité de la pathologie observée (ex. asthme).
2. Sévérité des symptômes (ex. toux).

Nous vous remercions d'avoir bien voulu collaborer à ce programme de dépannage des victimes de la M.I.U.F. Votre participation à ce programme permettra d'alléger les souffrances et les difficultés sérieuses qui affligent des milliers de québécois.

SECTION II.

Doit être complétée par l'un des résidents du domicile.

Informations générales sur les résidents du domicile.

A. Données personnelles.

1. Nom du père: _____ Âge _____
2. Nom de la mère: _____ Âge _____
3. Nom des enfants: _____ Âge _____
   _____ Âge _____
   _____ Âge _____
   _____ Âge _____
   _____ Âge _____
   _____ Âge _____

4. Adresse de la maison isolée à la M.I.U.F.:
   No. et Rue: _____
   Ville: _____ Code Postal _____
   Téléphone: ( ) _____
   Date d'aménagement dans les lieux: _____

5. Autres personnes qui habitent la maison:

		Lien de parenté	Locataire
Nom _____	Âge ____	_____	_____
Nom _____	Âge ____	_____	_____
Nom _____	Âge ____	_____	_____
Nom _____	Âge ____	_____	_____

6. Adresse actuelle de la famille ou nom et adresse d'une personne à contacter s'il est impossible de rejoindre la famille:

No. de téléphone: ( ) _____

Adresse: _____

Lien de parenté: _____

B. Antécédents familiaux: (ne s'applique qu'aux parents, enfants et grand-parents paternels et maternels).

Diabète ☐ Hypertension artérielle ☐

Tuberculose ☐ Maladie cardiaque ☐

Cancer ☐ Si connu, lequel ou lesquels

_____

_____

Bronchite chronique ☐ Emphysème ☐

Asthme ☐ Fièvre des foins ☐

Urticaire ☐ Eczémas ☐

Autres maladies allergiques: OUI ☐ NON ☐

Si oui, à quoi: animaux ☐ aliments ☐ plantes ☐

médicaments ☐ autres ☐

Spécifiez: _____

_____

SECTION III

Doit être complétée par la personne examinée ou l'un des parents de l'enfant examiné

Informations sur la personne examinée, ses antécédents et son histoire occupationnelle.

1. Identification.

Nom: _____ Prénom: _____

Prénom du père: _____ Nom de la mère: _____

No. d'assurance sociale _____

No. d'assurance maladie _____

Date de naissance: ___/___/___ Sexe: M ☐ F ☐

2. Niveau de contact avec l'isolant:

- Enfant d'âge préscolaire ☐
- Enfant qui fréquente l'école: à demi-temps ☐
  toute la journée ☐
- Enfant qui travaile ☐
- Adulte qui travaille ☐
- Adulte qui demeure constamment à la maison ☐

3. Antécédents personnels.

Avez-vous consulté un médecin au cours des cinq dernières années? OUI ☐ NON ☐

Si oui:

Date	Nom du médecin	Raison

Avez-vous déjà été hospitalisé? OUI ☐ NON ☐

Si oui:

Date	Nom de l'Hôpital	Raison

Souffrez-vous ou avez-vous déjà souffert de:

asthme ☐
urticaire ☐
eczémas ☐
fièvre des foins ☐

allergies:

aux animaux ☐
aux aliments ☐
à un ou des médicaments ☐
à d'autres produits ☐

Spécifiez: _____

Section III (suite)

Si applicable dans votre cas:

- Avez-vous été enceinte depuis que la maison a été isolée à l'urée-formaldéhyde? OUI ☐ NON ☐

Si oui:

Votre grossesse s'est-elle déroulée normalement?

OUI ☐ NON ☐

Si non:

Avez-vous ressenti des symptômes particuliers? OUI ☐ NON ☐

Si oui, lesquels: _____

_____

_____

- Avez-vous présenté des complications:

saignements ☐

phlébites ☐

risque d'avortement ☐

avortement spontané ☐ à quel moment de la grossesse: _____

accouchement prématuré ☐
après combien de semaines de grossesse: _____

Le travail s'est-il déroulé normalement? OUI ☐ NON ☐

Si non, pourquoi: _____

_____

À la naissance, l'enfant était-il normal? OUI ☐ NON ☐

Poids: _____

Si non, quelle anomalie présentait-il: _____

_____

4. Habitudes de vie:

Prenez-vous actuellement des médicaments? OUI ☐ NON ☐

Si oui:

Nom	Raison	Depuis combien de temps

Avez-vous déjà fumé? OUI ☐ NON ☐

Si oui, avez-vous cessé? OUI ☐ NON ☐

Si oui, quand: _____

Si non:

- Est-ce que vous fumez la cigarette: OUI ☐ NON ☐

  Si oui,

  Nombre de cigarettes par jour _____

  Depuis quand _____

  Est-ce que vous inhalez la fumée? OUI ☐ NON ☐

- Est-ce que vous fumez la pipe? OUI ☐ NON ☐

  Si oui,

  Nombre de pipes par jour _____

  Nombre de blagues de tabac par semaine _____

  Est-ce que vous inhalez la fumée? OUI ☐ NON ☐

- Est-ce que vous fumez le cigare? OUI ☐ NON ☐

  Si oui, nombre de cigares par jour _____ /semaine _____

  Est-ce que vous inhalez la fumée? OUI ☐ NON ☐

Histoire occupationnelle: (Si la personne travaille à l'extérieure).

1. Occupation actuelle:

Compagnie	Poste occupé	Depuis quand
_____	_____	_____
_____	_____	_____

2. Occupations antérieures:

Date	Compagnies	Postes occupés
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

3. Souffrez-vous ou avez-vous souffert d'une maladie professionnelle? OUI ☐ NON ☐

Si oui, laquelle: _____

Durée: De _____ à _____

En souffrez-vous encore? OUI ☐ NON ☐

4. Votre travail vous expose-t-il à:

- Des poussière: OUI ☐ NON ☐

Si oui, lesquelles: _____

- Des fumées: OUI ☐ NON ☐

Si oui, lesquelles: _____

- Des gaz irritants: OUI ☐ NON ☐

Si oui, lesquels: _____

- Des solvants: OUI ☐ NON ☐

Si oui, lesquels: _____

- D'autres substances ou agents irritants: OUI ☐ NON ☐

Si oui, lesquels: _____

5.

a) Travaillez-vous dans un secteur où l'on fabrique ou transforme:

-	Du bois de contreplaqué	OUI ☐	NON ☐	
-	Du bois aggloméré	OUI ☐	NON ☐	
-	De la colle	OUI ☐	NON ☐	
-	De la peinture	OUI ☐	NON ☐	
-	Des matières plastiques	OUI ☐	NON ☐	
-	Du cuir	OUI ☐	NON ☐	
-	Du textile synthétique	OUI ☐	NON ☐	

b)

-	Dans un laboratoire de pathologie	OUI ☐	NON ☐	
-	Sur une ferme	OUI ☐	NON ☐	
-	Chez un tanathologue (embaumeur)	OUI ☐	NON ☐	

SECTION IV

Doit être complétée par le médecin ou l'infirmière, le cas échéant

Évaluation des symptômes.

	Sévérité			En dehors du domicile les symptômes disparaissent-ils?		Date de début
	+	++	+++	OUI	NON	
Yeux:						
Irritation	___	___	___	___	___	_____
Rougeur	___	___	___	___	___	_____
Larmoiement	___	___	___	___	___	_____
Assèchement	___	___	___	___	___	_____
Vision embrouillée	___	___	___	___	___	_____
Diplopie	___	___	___	___	___	_____
Baisse de vision	___	___	___	___	___	_____
Scotomes	___	___	___	___	___	_____

Portez-vous des verres de contact? OUI ☐ NON ☐

Oreilles:

Irritation des pavillons: OUI ☐ NON ☐

Irritations des conduits auditifs externes: OUI ☐ NON ☐

Écoulement: OUI ☐ NON ☐

Douleur: OUI ☐ NON ☐

Audition normale: OUI ☐ NON ☐

Si non, localisation à gauche ☐ à droite ☐

depuis quand: _____

Section IV (suite)

	Sévérité			En dehors du domicile les symptômes disparaissent-ils?		Date de début
Nez	+	++	+++	OUI	NON	
Irritation	___	___	___	___	___	_____
Sécheresse	___	___	___	___	___	_____
Écoulement	___	___	___	___	___	_____
Douleur	___	___	___	___	___	_____
Saignement	___	___	___	___	___	_____
Lésions crouteuses	___	___	___	___	___	_____

Odorat: Normal ☐ anormal ☐

Si anormal: odeurs moins perceptibles ☐ odeurs anormales ☐

perte totale de l'odorat ☐

Correction totale ou partielle du problème en dehors du domicile?

OUI ☐ NON ☐

	Sévérité			En dehors du domicile les symptômes disparaissent-ils?		Date de début
Gorge	+	++	+++	OUI	NON	
Irritation	___	___	___	___	___	_____
Douleur	___	___	___	___	___	_____
Sècheresse	___	___	___	___	___	_____
Sécrétions	___	___	___	___	___	_____

Voix normale ☐

anormale ☐

Section IV (suite)

	Sévérité			En dehors du domicile les symptômes disparaissent-ils?		Date de début
Nez	+	++	+++	OUI	NON	
Irritation	___	___	___	___	___	_____
Sécheresse	___	___	___	___	___	_____
Écoulement	___	___	___	___	___	_____
Douleur	___	___	___	___	___	_____
Saignement	___	___	___	___	___	_____
Lésions crouteuses	___	___	___	___	___	_____

Odorat: Normal ☐ anormal ☐

Si anormal: odeurs moins perceptibles ☐ odeurs anormales ☐

perte totale de l'odorat ☐

Correction totale ou partielle du problème en dehors du domicile?

OUI ☐ NON ☐

	Sévérité			En dehors du domicile les symptômes disparaissent-ils?		Date de début
Gorge	+	++	+++	OUI	NON	
Irritation	___	___	___	___	___	_____
Douleur	___	___	___	___	___	_____
Sècheresse	___	___	___	___	___	_____
Sécrétions	___	___	___	___	___	_____

Voix normale ☐

anormale ☐

Si céphalées: pulsatiles: OUI ☐ NON ☐

localisation: _____

irradiation: _____

Pertes de conscience: OUI ☐ NON ☐

Si oui, spécifiez: _____

Convulsions: OUI ☐ NON ☐

Si oui, spécifiez: _____

Sensibilité normale ☐ anormale ☐

hyperesthésie ☐ localisation: _____

hypoesthésie ☐ localisation: _____

Force musculaire normale ☐ anormale ☐

Si diminuée, localisation: _____

Mémoire des faits récents: normale ☐ anormale ☐

Mémoire des faits anciens: normale ☐ anormale ☐

Capacité de concentration: normale ☐ anormale ☐

Système cutané:

	Sévérité			En dehors du domicile les symptômes disparaissent-ils?		Date de début
	+	++	+++	OUI	NON	
Irritation	___	___	___	___	___	_____
Rougeur	___	___	___	___	___	_____
Prurit	___	___	___	___	___	_____
Sècheresse	___	___	___	___	___	_____
Oédème	___	___	___	___	___	_____

Système digestif

Nausées: OUI ☐ NON ☐ Si oui, date de début: _____

Vomissements: OUI ☐ NON ☐

Si oui, lors des quintes de toux: OUI ☐ NON ☐

Constipation: OUI ☐ NON ☐

Diarrhée: OUI ☐ NON ☐ Si oui, date de début: _____

Douleurs abdominales: OUI ☐ NON ☐

Si oui, localisation: _____

Lourdeurs ☐ épisodiques ☐

Coliques ☐ constantes ☐

Brûlements ☐

en relation avec les repas: OUI ☐ NON ☐

en relation avec les aliments: OUI ☐ NON ☐

Hématémèse: OUI ☐ NON ☐

Méléna: OUI ☐ NON ☐

Système neuro-psychique:

	Sévérité			En dehors du domicile les symptômes disparaissent-ils?		Date de début
	+	++	+++	OUI	NON	
Céphalées	___	___	___	___	___	_____
Étourdissements	___	___	___	___	___	_____
Vertiges	___	___	___	___	___	_____
Somnolence	___	___	___	___	___	_____
Fatiguabilité	___	___	___	___	___	_____
Troubles du sommeil	___	___	___	___	___	_____
Irritabilité	___	___	___	___	___	_____

Section IV (suite)

Système endocrinien:

Systeme génito-urinaire:

Système locomoteur:

Infections: OUI ☐ NON ☐

Si oui, lesquelles:

Commentaire généraux:

Doit être complété par le médecin — SECTION V

CENTRE DE TOXICOLOGIE DU QUÉBEC

EXAMEN PHYSIQUE I

N.B.: S.v.p. concentrez votre attention sur les paramètres indiqués par un astérique.

S O M M A I R E - ELEMENTS DE PROBLEMES A RETENIR:

1. 2.

3. 4.

5. 6.

7. 8.

APPARENCE GENERALE: (décrire)

SIGNES VITAUX: Tension artérielle: Bras droit Bras gauche

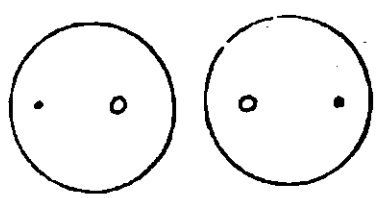
couché: ____ ____

assis: ____ ____

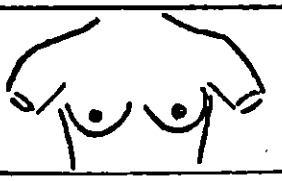
Pouls: fréquence: ____ rythme: ____

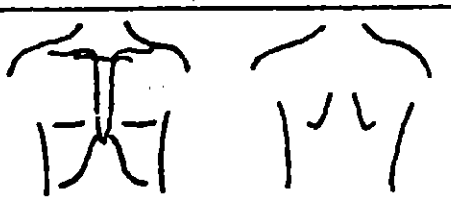
Respiration: fréquence: ____ rythme: ____

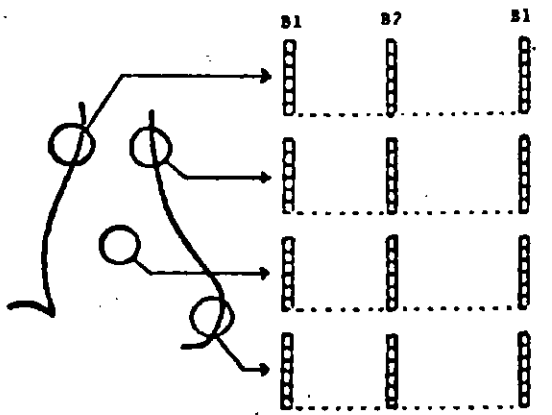
		NORM	ANORM	NON EXAM.	DESCRIPTION DES ANOMALIES
Epiderme:	Eruption:				
	Texture:				
	Cheveux:				
	Lésions locales:				
	Pigmentation:				
	Cicatrices:				
	Autres:				
Tête:					
* Yeux:	Paupières:				
	Conjonctive:				
	Cornée:				
	Sclérotique:				
	Mvts oculaires:				
	Fond d'oeil:				
	Artères:				
	Veines:				
	Rétine:				
	Papille:				
	Cristallin:				
	Champ visuel:				
Oreilles:	Audition:				
	Canaux:				
	Tympans:				
	Weber Rhinne:				

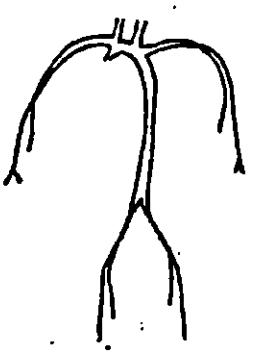


		NORM	ANORM	EXPL.
Nez:	Septum:			
	Cornets:			
	Sinus:			
Bouche:	Lèvres:			
	Dents:			
	Gencives:			
	Langue:			
	Muqueuses:			
	Pharynx:			
	Amygdales:			
Cou:	Trachée:			
	Thyroïde:			
	Mobilité:			
Ganglions:	Cervicaux:			
	Supraclaviculaires:			
	Axillaires:			
	Epitrochléens:			
	Inguinaux:			
Seins:		G D	G D	
	Mammelon:			
	Masse:			
	Ecoulement:			
	Symétrie:			
Thorax:	Configuration:			
	Expansion:			
Poumons:	Palpation:			
	Percussion:			
	Auscultation:			
Coeur:	Mouvements:			
	Choc apexien:			
	Auscultation:			
	rythme:			
	B1			
	B2 (intensité et dédoublement)			
	Autres bruits:			
	Souffles:			
	N.B.: grader sur VI et décrire			
	Veines du cou:			
	Ondes veineuses:			
	Ref. hép-jug.:			
Pulsations périphériques:				
	Temporales:			
	Carotidiennes:			
	Cubitales:			
	Radiales:			
	Aortiques:			
	Fémorales:			
	Tibiales postérieures:			
	Poplitées:			
	Pédieuses:			









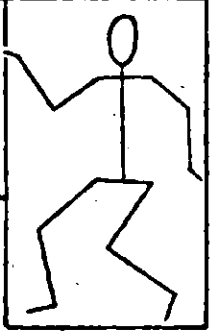
	NORM.	ANORM.	NON EXAM.	DESCRIPTION DES ANOMALIES
Examen neurologique:				
Etat mental:				
Collaboration:				
Orientation:				
Humeur:				
Comportement:				
Apparence:				
Contenu verbal (pensée"):				
Mémoire/concentration:				
Intelligence:				
Language:				
Lecture/écriture:				
Fonctions motrices:				
Démarche:				
Force:				
Musculature:				
Mouvements anormaux:				
Coordination:				

Nerfs crâniens	NORM.	ANORM.	NON EXAM.				
I				VII			
II				VIII			
III				IX			
IV				X			
V				XI			
VI				XII			

Sensibilité:			
Douleur:			
Toucher:			
Attitude:			
Vibration:			

Réflexes:

1- absent 1- - diminué
2- - normal 3- - accentué
- très accentué



Autres réflexes:

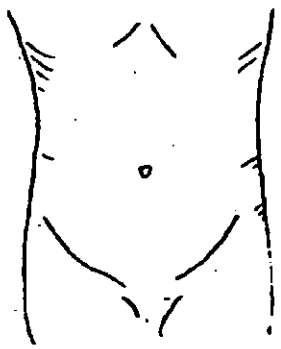
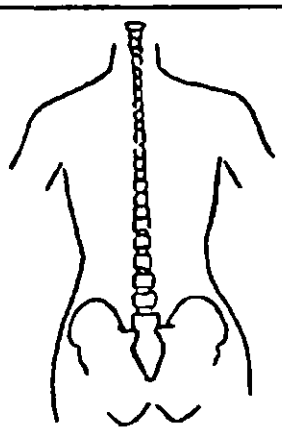
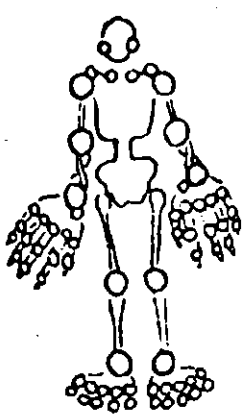
Nom du médecin: _____

Signature du médecin: ----------

Date: _____

D.S.C. ou C.L.S.C.: _____

Clinique Médicale: _____

	NORM.	ANORM.	NON EXAM.	DESCRIPTION DES ANOMALIES
Veines périphériques:				
Abdomen: Forme:				
Défense:				
Ressaut:				
Percussion:				
Sensibilité:				
RATE* Organe hypertrophié:				
Masses:				
Souffles:				
Hernies:				
Cicatrices:				
Bruits intestinaux:				
Organes génitaux mâles:				
Pénis:				
Testicules:				
Ecoulement:				
Rectum: Anus:				
Sphincter:				
Prostate:				
Masses, etc.:				
Selles - sang:				
Organes génitaux féminins:				
Vulve:				
Urète:				
Vagin/écoulement				
Col utérin:				
Corps utérin:				
Annexes:				
Périnée:				
Frottis:				
Culture/Trich:				
Colonne: contour et mouvements:				 
Extrémités:				
Articulations:				
(Structure-mouvement)	G D	G D		
Doigts:				
Poignets:				
Coudes:				
Epaules:				
Hanches:				
Genoux:				
Chevilles:				
Orteils:				
Autres:				

FORMULE D'AUTORISATION

Je consens à ce qu'une copie de ce dossier soit transmise au D.S.C. du C.H. _____ et au Centre de Toxicologie du Québec, pour des fins reliées exclusivement au programme de dépannage du Québec et à la recherche.

Date: _____

Nom de la personne examinée: _____

Signature de la personne examinée
ou de son représentant:

_____

À être retourné à:

Docteur Albert J. Nantel
Directeur
Centre de Toxicologie du Québec
2705, boul. Laurier
Sainte-Foy (Québec)
G1V 4G2

Critères de sévérité des effets sur la santé suite à une exposition à la M.I.U.F.

I Graves:

S.R. Bronchite chronique; bronchopneumonie; pneumonie; asthme; oedème pulmonaire; épiglottite; lésion tumorale; épistaxis répétitif; toux chronique incontrôlée; trachéo-laryngite répétitive.

Sang Anémie; dyscrasie sanguine, adéno-splénomégalie; syndrôme mononucléosique.

T.D. Oésophagite; gastrite; colite; diarrhée rebelle; vomissements répétitifs; anorexie avec perte de poids.

Yeux Kérato-conjonctivites répétitives.

S.N. Perte de conscience; céphalées ou insomnie incapacitantes; vertiges; troubles du comportement notables.

II Modérés:

S.R. Toux irritative; épistaxis occasionnels; rhino-pharyngite; sinusite.

S.D. Vomissements occasionnels; diarrhée occasionnelle; nausées fréquentes.

S.N. Céphalées fréquentes; troubles du sommeil; irritabilité; étourdissements; fatigue.

Yeux Conjonctivites; blépharites.

Peau Dermites non compliquées.

III Légers:

S.R. Sécheresse du nez, sécheresse de la gorge; éternuements; rhinorrhée; toux occasionnelle; perception d'odeurs désagréables.

T.D. Nausées; diminution de l'appétit; modification du goût des aliments; dyspepsie.

S.N. Céphalées occasionnelles; légère somnolence; sommeil de moins bonne qualité.

Peau Irritation; prurit; sécheresse.

Yeux Irritation; larmoiement.

ATTESTATION MÉDICALE

S.v.p. remplir une attestation pour chaque membre de la famille examiné et la laisser au dossier.

La présente est pour confirmer que j'ai examiné:

_____ âgé(e) de: _____ et

résident au: _____

et qu'il (elle) présente des problèmes médicaux compatibles avec une exposition à la mousse isolante d'urée-formaldéhyde.

Son état de santé est affecté de façon:

Grave ☐

Modérée ☐

Légère ☐

Date: _____

Nom du médecin: _____

Signature du médecin: _____

Critères médicaux permettants d'apprécier le niveau d'exposition et les risques pour la santé imputables à l'isolant à base de mousse d'urée-formaldéhyde

Introduction.

L'élaboration de critères de risques secondaires à une exposition aux émanations toxiques provenant de la mousse isolante d'urée-formaldéhyde (MIUF) demeure un exercice difficile et plein d'embûches compte tenu du niveau encore limité de nos connaissances scientifiques sur le sujet. On pourrait donc éluder facilement une telle responsabilité en invoquant la nécessité d'attendre des données plus précises et plus concrètes sur le problème. Cependant, il apparaît essentiel d'établir certaines balises afin de permettre aux médecins de définir si les problèmes médicaux que présentent les malades sont compatibles avec une exposition à la MIUF. De plus, ils doivent établir le niveau de gravité d'une telle exposition afin, tout d'abord, d'informer leurs malades des risques qu'ils courent en demeurant exposés à ce produit et, deuxièmement, de permettre l'établissement de priorités dans le cadre des programmes d'aide aux victimes. Ces critères doivent donc être perçus comme non définitifs et sujets à révision périodique.

.../2

L'établissement de ces critères doit tenir compte de trois aspects distincts:

1. La compatibilité des symptômes avec une exposition à des toxiques émanants de la MIUF.

En effet, l'examen médical peut mettre en évidence une ou des pathologies graves mais non causées ni aggravées par la MIUF. Par exemple, une polyneuropathie secondaire au diabète.

2. La sévérité des symptômes.

Même si l'exposition à la MIUF n'a pas encore causé de pathologies organiques spécifiques, les symptômes ressentis par le malade peuvent être tels qu'ils nuisent sérieusement à son bien-être et risquent à plus ou moins long terme d'entraîner des atteintes organiques. Par exemple, la toux, lorsqu'elle devient trop fréquente, peut perturber significativement la vie du malade soit en l'empêchant de dormir, soit en provoquant des vomissements, soit, enfin, en favorisant l'apparition d'une pharyngotrachéite.

.../3

3. La sévérité d'une maladie causée ou aggravée par la MIUF.

Un malade peut développer un syndrome asthmatique suite à une exposition prolongée à la MIUF. Par ailleurs, il peut avoir souffert depuis longtemps d'asthme mais voir subitement s'aggraver sa maladie suite à son exposition à la MIUF.

Enfin, on doit tenir compte des personnes qui sont plus sensibles, et, par conséquent, plus à risque, devant toute exposition à un aggresseur toxique: ex. jeunes enfants, femmes enceintes, vieillards, malades).

C'est dans cette optique que nous soumettons cette grille de critères médicaux. Les malades sont classifiés en problèmes légers, modérés ou graves.

a) Cas légers.

Présentent des symptômes dont la sévérité n'est pas suffisante pour perturber son fonctionnement normal. De plus, ils ne sont pas persistents et régressent facilement lorsque l'exposition cesse. Il n'entraînent pas de lésions organiques.

.../4

b) Cas modérés.

La sévérité des symptômes perturbe le fonctionnement normal et/ou ils s'accompagnent de lésions organiques.

c) Cas graves.

L'état de santé du malade s'est détérioré depuis qu'il est exposé à la MIUF qu'il soit ou non porteur d'une maladie prédisposante.

Tous les cas modérés ou graves devraient être relogés le plus rapidement possible. Quant aux cas légers, il faudrait prévoir un mécanisme qui permette une revision rapide de leur dossier si leur tableau clinique s'aggrave.

Critères de sévérité des effets sur la santé suite à une exposition à la M.I.U.F.

I Graves:

S.R. Bronchite chronique; bronchopneumonie; pneumonie; asthme; oedème pulmonaire; épiglottite; lésion tumorale; épistaxis répétitif; toux chronique incontrôlée; trachéo-laryngite répétitive.

Sang Anémie non expliquée; dyscrasie sanguine, adéno-splénomégalie; syndrôme mononucléosique; lymphôme; hodgkin; syndrôme leucémoïde ou leucémie.

T.D. Oésophagite; gastrite; colite; diarrhée rebelle; vomissements répétitifs; anorexie avec perte de poids.

Yeux Kérato-conjonctivites répétitives; baisse de vision; diplopie ou scotomes.

S.N. et psychique Perte de conscience; céphalées ou insomnie incapacitantes; vertiges; troubles du comportement notables; pertes de mémoire des faits récents.

.../6

II Modérés:

S.R. Toux irritative persistente; épistaxis récidivant; rhino-pharyngites; trachéites; sinusites; otites à répétition.

S.D. Vomissements; diarrhée; nausées fréquentes.

S.N. Céphalées fréquentes; troubles du sommeil; irritabilité; étourdissements; fatigue.

Yeux Conjonctivites; blépharites.

Peau Dermites; eczémas.

.../7

III Légers:

S.R. Sécheresse du nez, sécheresse de la gorge; éternuements; rhinorrhée; toux occasionnelle; perception d'odeurs désagréables.

T.D. Nausées; diminution de l'appétit; modification du goût des aliments; dyspepsie.

S.N. Céphalées occasionnelles; légère somnolence; sommeil de moins bonne qualité.

Peau Irritation; prurit; sécheresse.

Yeux Irritation; larmoiement.

Annexe 4

Centre de Toxicologie du Québec

Presentation to the Lamoureux Commission on the urea-formaldehyde foam

Albert J. Nantel, M.D., M.Sc.
Director
Centre de Toxicologie du Québec
Director
Département de pharmacologie
Faculté de médecine, Université Laval

First of all, I want to thank the Commission for the opportunity I was given to present in the name of the Centre de Toxicologie du Québec even though our request was made at the last moment.

My decision to come in front of you was taken because I was afraid that this Commission might terminate its public hearings with the false impression that the health effects produced by the urea-formaldehyde insulation products are now well defined qualitatively and that the only aspect of the problem that needs still to be measured is the number of persons that may suffer from the various symptoms identified up to this date.

This urea-formaldehyde problem has gone through various phases since the time the product was first injected into the walls of houses.

Phase I was characterized by ignorance of the problem even though some people started to complain of ill effects.

Phase II: the complaints became more and more numerous. However, they were faced with skepticism or even negation. Unfortunately, the medical profession was among the

.../2

groups who showed the most negative attitude. So those who did have medical problems had to go from one doctor to another and from one hospital to another.

During Phase III, the governmental agencies were then so overflooded with complaints that they had to face the reality. They reacted by setting up technical evaluations of the problem, namely, measurements of formaldehyde concentrations in the ambiant air and walls of houses insulated with the product. Whenever air concentrations lower than the so-called standard of 0.1 ppm. were found, people were told that they had no reasons to be sick.

Phase IV started only recently when it became quite clear that it was impossible to establish a clear correlation between the air concentration of formaldehyde and the incidence of symptoms. The question that this observation raised and which are still unanswered to my knowledge are: 1. "Is it possible to establish a threshold level below which public health is protected?" Many epidemiologic studies of varied amplitude and quality in design are now in progress. Untill they are completed I do not think that anyone will be able to define an acceptable standard for that product, 2. "Is formaldehyde the only air contaminant produced by the urea-formaldehyde foam?" If not, when and how are we going to clarify

.../3

this question.

If I concentrate my attention on the situation in the province of Quebec, I can describe the actual evaluation of the problem as follows:

1. The federal government has made a large number of technical evaluations of houses but untill today, no results were available.

2. Many people got such a technical evaluation through private firms.

3. A more comprehensive picture of the problem was made possible through the data gathered by the various Associations of victims and their Federation.

4. The Government of Quebec has just started a relocation program for people who are unable to stay in their home for medical reasons. I have been asked, only a few days ago, to take charge of the medical evaluation aspect of this program. If this program works out, it will give us some insight into the correlation between the formaldehyde air concentrations and the level of health problems. These results will not be available before a month or two.

.../4

Our Center has also been mandated by the Department of Education to evaluate the problem of the primary and secondary schools insulated with urea-formaldehyde. Both the technical and the health studies are under way. This may help answering the question: "Is it possible to define a threshold value for formaldehyde air concentration in public buildings and, more specifically, in public schools?"

Now, what is so original about all this that you did not already know?: nothing. In fact, I would certainly have stayed home if this was the only information I had to communicate to you. What I want to inform you about does not rely on hard statistical facts yet. However, the data I have gathered up to now motivates my decision to inform you about it, so you can take it into account in your decision taking process.

For the past few weeks, my office has been overflooded with letters, some of them pathetic, from victims asking for help and advice. In most cases, they came from families severely afflicted by the product. The letters, whether they came from the individuals themselves, a public health department, a private medical clinic or a lawyer's office, are accompanied or followed by the medical records, some of them several inches thick. At first, I was reluctant

.../5

to read in detail all those documents, since, to my knowledge, the toxicity of formaldehyde was limited to its irritant and allergenic properties. Under the insistance of some of the parents, I finally decided to look at these medical records in depth. What I found was at first sight surprising and, at second sight, frightening. Whether it is formaldehyde itself or any other contaminant released in the ambiant air of these houses insulated with urea-formaldehyde, I had to come to the conclusion that something does produce a severe depression in the natural defense mechanism of their organism. My actual working hypotheses is that their immunological defense processes are inactivated making them an easy prey for the various exogenous or endogenous aggressors (bacteria, fungi, virus, allergens or chemicals). As I said, I already have enough evidence to support this working hypothesis. The next step for me is to develop, with the help of experts in the various scientific fields involved (immunology, hematology, oncology, genetic, biochemistry), a research protocol to evaluate this. However, the urgency of the problem does not permit us to tackle it in the usual manner, namely to write grant applications to the regular supporting organisms. I am afraid we will have to use our imagination and dig into our actual resources to proceed with this project in an acceptable time.

.../6

I have to say that I have been quite reluctant to raise officially that problem because I realize the risk involved in being alarmist and frightening people uselessly. On the other hand, keeping silent when I know that entire families are a high risk of developing serious, if not fatal, diseases, would have been morally inacceptable. I think I have acquired, with years, a certain level of credibility in the field of clinical toxicology. I would certainly not risk to lose it without valid informations available.

The only thing I ask this Commission is to be careful not to draw conclusions as to the actual and future risks for health produced by the urea-formaldehyde foam. We are just getting into the heart of the problem. Let us make sure that the problem of those who are the most severely afflicted does not get diluted by the thousands of serious but not dramatic victims. They have been neglected and left alone with their pains and miseries. It is about time that we take them seriously and study their medical problem in depth. What we will learn may give us some clues on how to help them, but also on how to prevent that the same thing happens to others.

Thank you for your attention.

Sainte-Foy, Quebec
December 14, 1981

National Research Council Associate Committee on Toxicology

DISCUSSION PAPER

A Strategy for Toxicology in Canada

1- OBJECT

The aim of this paper is to achieve a strategic capability in toxicology across Canada in a coordinated and systematic manner. A succession of toxicologists will graduate from Canadian universities at an optimal rate which will be compatible with both Canadian scientific needs and available career opportunities. A prompt increase in toxicological research and development is needed to augment Canada's present inadequate capability in the field of toxicology. Such an increase will help to solve the problems of unfounded decisions by governments and industry in the marketing and use of chemicals.

2- BACKGROUND

Toxicology is concerned mainly with the adverse effects of chemicals on living organisms, the assessment of the probability of such hazards, and estimates of the results of these effects on populations. The adverse effects can range from acute to long-term and, for the latter, particular emphasis has been placed on carcinogenesis, mutagenesis and reproductive effects. It has been suggested that the majority of human cancers are caused by chemicals in our environment.

Scientific and public concerns over the seriousness and prevalence of these potentially toxic effects have been growing over the past decade. As many as 500,000 chemicals are in use today and a further 1000 appear on the market yearly. The industrialised nations realise that it is their collective responsibility to control hazardous chemicals. These countries are either in the process of enacting legislation or have already done so (e.g. Toxic Substances Control Act, USA, 1976, and Environmental Contaminants Act, Canada, 1976). In the meantime, public acute awareness of the disturbing frequency of major incidents involving chemicals has elevated such terms as 3-Mile Island, Love Canal, Mississauga, acid rain, PCB's, PBB's methylmercury, mirex, 2,4,5-T, dioxins and vinyl chloride into household words. Even if good legislation is enacted, it is obvious that legislation per se cannot prevent accidents which result in serious contamination and hazard.

Faced with emergencies of this kind, governments have historically had to resort to calling upon outside experts to investigate and assess the attendant factors and to recommend remedial action. While this approach can often serve to alleviate or diffuse a crisis situation, a valid data base in the hands of trained and knowledgeable officials remains the key to ensuring health, safety and economic well-being through wise administrative decisions. The generation, maintenance and assessment of such data bases present Canada with disquieting problems. These are related to the large backlog of candidate chemicals for testing, the vast amount of data required, the length of time required for the tests and the availability of only a sprinkling of workers in industry and government who are trained and qualified to conduct and assess toxicological studies.

The amount of data required cannot be generated in any one country. Therefore, all countries must cooperate to produce the required data. If we are to cooperate with other countries in this effort, we must have adequate scientific competence to carry on with our share of the work and to be able to evaluate the data generated by others. During the past few years the systematic and widespread falsification of data by a major U.S. commercial toxicological testing laboratory reached scandalous proportions. Thus, the scientific basis for the legal registration of these chemicals has been undermined and the painstaking review and reevaluation of the mountains of raw data has preoccupied both Canadian and American regulatory officials. Because of the way the relevant Act is written, there is some doubt that a successful defence against a legal challenge to the continued use of some of these chemicals in Canada could be successfully mounted.

In order to avoid the development of non-tariff barriers to trade and to reduce the cost burden associated with testing, the Organisation for Economic Co-operation and Development has completed essential work leading to international agreement on the mutual acceptance of data. Since this principle has been adopted, test data on chemicals generated in one country, in accordance with the OECD Test Guidelines and the OECD Principles of Good Laboratory Practice, can be accepted in other OECD Countries for purposes of assessment and other uses relating to protection of man and the environment. It is foreseen that revisions and new Guidelines will be needed as toxicologists develop better ways to evaluate the safety of chemicals.

Over the years various groups have recognized the implications to Canada of the problems discussed above and have offered proposals toward their solution. Notable amongst these are:

Science Council of Canada: Policies and poisons. The containment of long-term hazards to human health in the environment and in the work place. Rpt. No. 28. October 1977.

Canadian Council of Resource and Environmental Ministers. Task Force on the Control of Toxic Substances.

Ministry of State for Science and Technology. Measures to Strengthen and Encourage Research and Development in Canada. Announced to the House of Commons in June 1978 by the Hon. J. Buchanan. (To date five Canadian university groups have formally submitted proposals to establish Centres or Institutes of Toxicology).

Canadian Environmental Advisory Council. Ecotoxicity: Responsibilities and Opportunities by R.H. Hall and D.A. Chant. Rpt. No. 8 August 1979.

Natural Sciences and Engineering Research Council. Strategic Grants Program, Environmental Toxicology, started in 1977.

Canadian Centre for Occupational Health and Safety, formed in 1978.

Quebec Council of Universities. Report of the Task Force on Toxicology. Quebec, 1979.

National Research Council of Canada. Toxicology in Canada. Report by the Subcommittee on Toxicology of the Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality.

National Research Council of Canada. Associate Committee on Toxicology. A National Committee for harmonization and advice - delegated representatives from federal, provincial and territorial agencies, funding agencies and bodies, industry, labour, citizens' groups, professional societies.

3 - Factors

(aa) Toxicology Programs in Canada - Needs and Capabilities

The prime consideration for making wise social judgements balancing the risks and benefits from the use of chemicals depends primarily on a sound evaluation of the exposures and effects. In Canada, governments, industries and universities all require toxicological expertise. Given the large increase in regulations under the Hazardous Products Act, Pest Control Products Act, Food and Drugs Act, Environmental Contaminants Act and provincial occupational health acts, the need for toxicologists in the industrial sector will increase sharply. This will also expand drastically the need for consulting services and public testing facilities in Canada. A widening interest in contract as well as basic research will magnify the need for toxicologists in Academia. Increased pressure on the decision-making and regulatory functions of government will require more officials with toxicology backgrounds.

At present the Health Protection Branch, Health and Welfare Canada, is the only Centre with a coordinated program of toxicological research. Various university departments have expertise in one or more individual areas of toxicology such as veterinary pathology, drugs and pharmaceuticals, and genetic toxicology. One industrial laboratory is capable of performing adequate and complete toxicological investigations under public contract and a second is a division of a major drug firm. Some other private institutions carry out certain limited tests.

(bb) Training Programs

Toxicology is a hybrid science embodying selective training from such fields as biochemistry, biology, analytical chemistry, radioisotopes, physiology, pathology, pharmacology and clinical medicine. The important distinction, however, lies in the fact that the scope of the toxicologist's interpretation or assessment is greater than the mere sum of the constituent contributions. Professional toxicologists can be arbitrarily divided into two groups -- those intimately involved in experiments dealing with assessment of hazard and those developing

new methodologies or studying general bio-chemical mechanisms.

A program leading to graduation as a professional toxicologist is presently not available in any Canadian university. This means that those now capable of carrying out toxicological research and evaluation were either trained elsewhere or enhanced their qualifications through self-study, on-the-job training, or experience gained through lengthy and painstaking trial and error. Provision must be made for future training in toxicology at three levels: undergraduate training to provide a strong background and to encourage a career choice; graduate students who choose toxicology as their primary field of study; post-graduate training to provide career opportunities for scientists trained or experienced in other disciplines.

(cc) Toxicology Research Centres

The most effective approach to developing toxicology in Canada would be to establish "toxicology research centres" with a mandate not only to carry out interdisciplinary research programs but also to teach and train scientists in contemporary toxicology. The general terms of reference should reflect an undertaking to respond to practical problems involving toxic agents that could affect any branch of society or which are characteristic of Canada and Canadian resources.

The major role as a training centre would suggest a university campus as a prime location for such centres. However, a university location need not necessarily be equated with university ownership and other locations might also be viewed as possible host organizations.

(dd) Fiscal Considerations

A decision to establish toxicological research centres means commitment of resources over lengthy periods of time. Initial expenses will involve building costs, a major investment in the purchase of equipment and facilities, and a definite commitment to essential members of the staff. This will call for negotiations with the host institution, provincial and federal government representatives, with officers of granting agencies and with potential participants from industry. In common with the inherent problem of funding any

interdisciplinary research, there is no single organization in Canada which could cut across existing funding mandates to provide for major programs or centres of toxicology.

In order to attract and retain highly qualified investigators and to protect them from pressure if controversial decisions are to be made, provision of a measure of security will be essential. The staff of the centre should have recognized status within the host organization such as academic appointment in a university, or departmental affiliation in a hospital or government laboratory. The Director of the centre should have a measure of independence such as might be achieved by occupying an endowed chair or by having an academic or other appointment with tenure.

The remainder of the budget would consist of (*i*) a core budget to provide salaries for senior staff and essential services, (*ii*) a series of limited term program budgets for research and/or training associated with the specific missions or objectives as designated and agreed with the source of income. Such sources would include the granting agencies, federal and provincial departments, industrial organizations, and charitable foundations.

(ee) Advice on Policies

Advice on policies to implement a coordinated, planned strategy for the effective development of toxicology in Canada should be supplied by an independent voluntary body of experts. The membership will comprise individuals possessing authoritative knowledge applicable to the field as well as some representatives from appropriate federal, provincial and territorial agencies, funding agencies and bodies, industry, labour, citizens' groups, charitable foundations and professional societies. The advisory body could act as a focal point and could provide a forum for communication among researchers in toxicology. The group could also consider from a scientific viewpoint the toxicological research and development most urgently needed in Canada. Support for the work of the advisory body should be supplied by a small permanent secretariat.

4 - ALTERNATIVES

(a) Centre of Toxicology under the Aegis of a University

A university institute dedicated to education and research in toxicology would be located at or near a university campus. Either general training in toxicology or more specialized training in selected orientations such as human, animal, or fish toxicology could be offered. Executive responsibility for management would rest with the Director and his Advisory Board. Core support including physical plant and ongoing maintenance staff would come from the Province; special research facilities would be federally supported. The University would appoint the senior staff; the rest of the staff would be a mixture of university appointees, seconded personnel from government departments and industry, and trainees holding scholarships. Research grants and contracts would come from regulatory and other agencies of government, granting bodies, industrial organizations and charitable foundations.

ADVANTAGES

1. The facility would provide formal training for new toxicologists.
2. The research program would be closely related to the needs of those providing the financial support.
3. The supporters would participate in the management of the facility.
4. The institute would be seen to be largely independent and the research program would have a high degree of acceptability.
5. The facility would be responsive to the advice on policies offered by the national advisory body on toxicology.

DISADVANTAGES

1. Until sufficient toxicologists receive staff appointments, the earned degree would probably be in a closely allied field but not in toxicology *per se*.
2. In addition to the time normally needed to establish and implement any new program, the multidisciplinary nature of toxicological studies may be a source of particular difficulty in the traditional academic milieu.

3. Since operational funds will come from a combination of sources, a period of financial restraint faced by one partner could adversely affect the whole program.
4. In order to carry out the diversity of research and methods development in a comprehensive manner, an institute would require direct access to an animal facility which meets modern standards. This would entail considerable capital and operations costs since the only existing facility in Canada of this calibre is in the Health Protection Branch at Tunney's Pasture in Ottawa.

(b) Centre of Toxicology under the Aegis of Federal Government Departments

While increased resources to individual federal regulatory departments might serve to alleviate certain day to day needs in the field of toxicology, it would add little towards achieving the general object. To complement the intramural laboratories of government in fulfilling federal toxicological needs, a separate research institute under interdepartmental direction might be established.

ADVANTAGES

1. The research programs would be oriented to the needs of federal regulatory agencies.
2. The role of the existing modern animal facility at the Health Protection Branch could be broadened to serve the needs of all federal regulatory agencies.

DISADVANTAGES

1. The proposal would not satisfy the need for new toxicologists nor would it adequately meet needs outside the federal government.
2. A new system of management, core support and accountability would be needed.
3. There might be a tendency to allot a lower priority to the lengthy negotiations involved in establishing these outside educational and scientific needs.
4. On controversial topics, there could be a lack of public credibility since the facility would not be seen as providing an independent capability..

(c) Centre of Toxicology under the Aegis of a National Research Council Laboratory

Such a facility, located at or near an established laboratory of the National Research Council, could be dedicated to research in all aspects of toxicology as well as to postgraduate training in toxicology. In addition to N.R.C. employees, the staff could include seconded personnel from all sectors, scientists holding cross-appointments at universities, and appointed research associates. Any body in Canada could negotiate for a specific toxicological study.

ADVANTAGES

1. There would be negligible delay in implementation since the present mandate provided by the National Research Council Act could be confirmed as the basis for enabling the setting up of a new national* program of research and training in toxicology.
2. The facility would be directly responsive to urgent short-term problems facing all sectors.
3. Flexibility would exist to undertake longer term research on any agreed priority topic in the national* interest.
4. N.R.C.'s established reputation for scientific excellence would serve to attract high quality toxicologists to the staff.
5. Established systems of management and core support as well as an advanced instrumentation capability would be directly available.
6. The location of the main N.R.C. laboratories in Ottawa would afford the opportunity for direct scientific contact and occasional lectures by federal regulatory toxicologists active in the decision-making process.
7. N.R.C. has broad experience in maintaining test animal facilities.

DISADVANTAGES

1. By itself the facility would not provide the total needed flow of trained toxicologists.
2. Resources for teaching and research in selected areas of toxicology would have to be made available to several universities to achieve a satisfactory cohort of graduating toxicologists.
3. Arrangements for sharing the modern animal facility at Tunney's Pasture in Ottawa would have to be negotiated with the Health Protection Branch.

---

*"national" means serving the whole of Canada, that is all regions and all sectors, and supported by the whole of Canada.

(d) Coordination of a Number of Facilities by the National Research Council.

The above examination of reasonably feasible alternatives indicates that more than one facility will be needed to implement both the teaching and research components of the strategy. This might be done by coordinating and combining the capabilities of several facilities.

Resources could be earmarked on a yearly basis by the Federal Government according to a line item identified in the approved budget of the National Research Council. On the advice of the Associate Committee on Toxicology, these resources as well as funds from other sources would be allotted both to university institutes of toxicology for education and research in specialized toxicology orientations, and to laboratories of the National Research Council as well as to other designated laboratories for research in toxicology. The ongoing program would be coordinated and monitored by the Associate Committee on Toxicology and the National Research Council would report through its Minister in the normal manner.

This option would offer advantages of (1) direct implementation under a federal government mandate; (2) enhanced initiatives by the private sector and by universitites; (3) provision for negotiated funding by federal, provincial, industrial and other sources on agreed topics; (4) cooperation among government departments which would remain free to pursue their respective missions; (5) advice, harmonization and review by an independent national advisory body with representation from all sectors; (6) high public acceptance; (7) opportunity to transfer complex and controversial topics to an atmosphere more conducive to their acceptable solution; (8) retention of a major equity by the federal government.

Based on past accomplishments of the National Research Council to carry out research, development and training in the national interest, it would be reasonable to entertain high expectations for similar success towards keeping Canada at the forefront of knowledge in the field of toxicology.

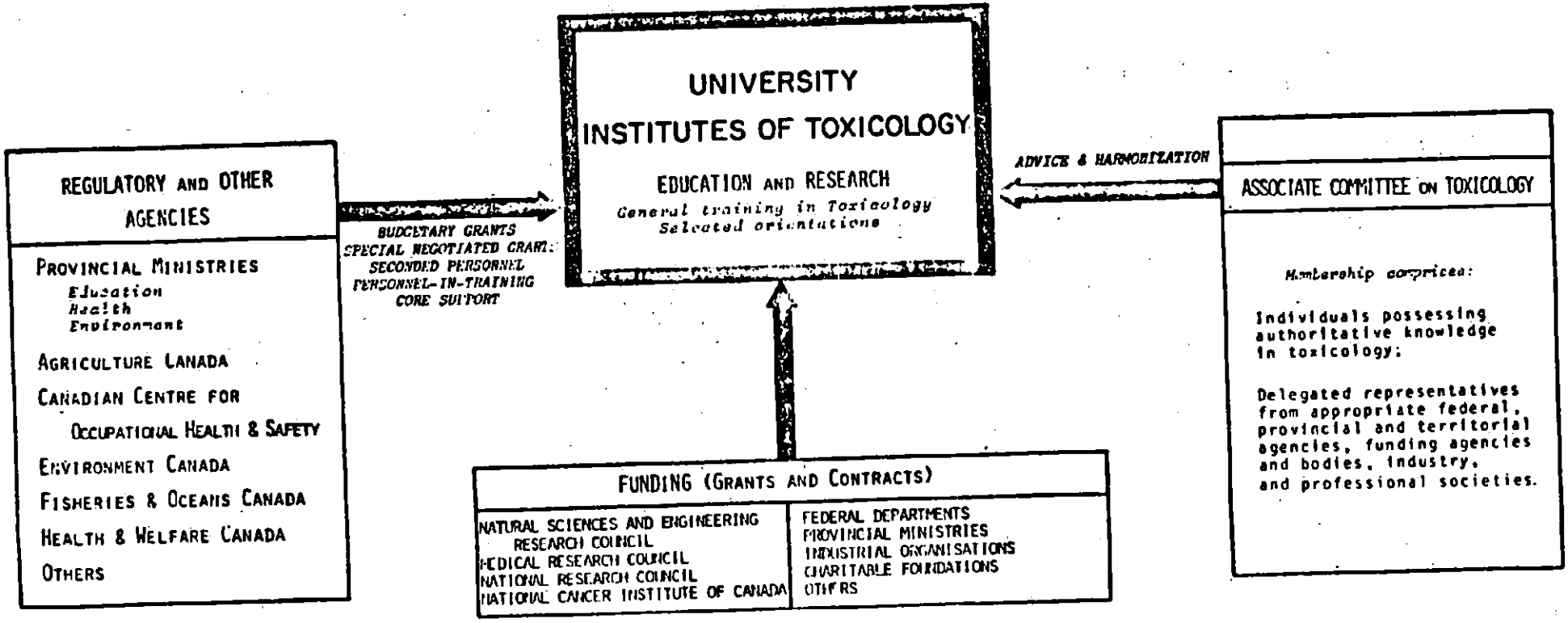


FIGURE 1. FRAMEWORK FOR THE DEVELOPMENT OF TOXICOLOGY IN CANADA

PEAU: IRRITATION			
ROUGEUR			
PRURIT			
SÉCHERESSE			
OEDÈME			
PERTE DE POIDS: 5 lbs/an ____			
10 lbs/an ____			
15 lbs/an ____			
20 lbs/an ____			
+ de 20 lbs/an ____			
SANG: ANÉMIE			
MONONUCLÉOSE			
DYSCRASIE			
LYMPHOME			
LEUCÉMIE			
HODGKIN			
INFECTIONS: BACTÉRIENNES			
VIRALES			
PARASITAIRES			
MYCOSES			
GROSSESSE: ANORMALE ____			
AVORTEMENT ____			
ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ ____			
ALLERGIES: ASTHME			
URTICAIRE			
ECZÉMAS			
AUTRES			

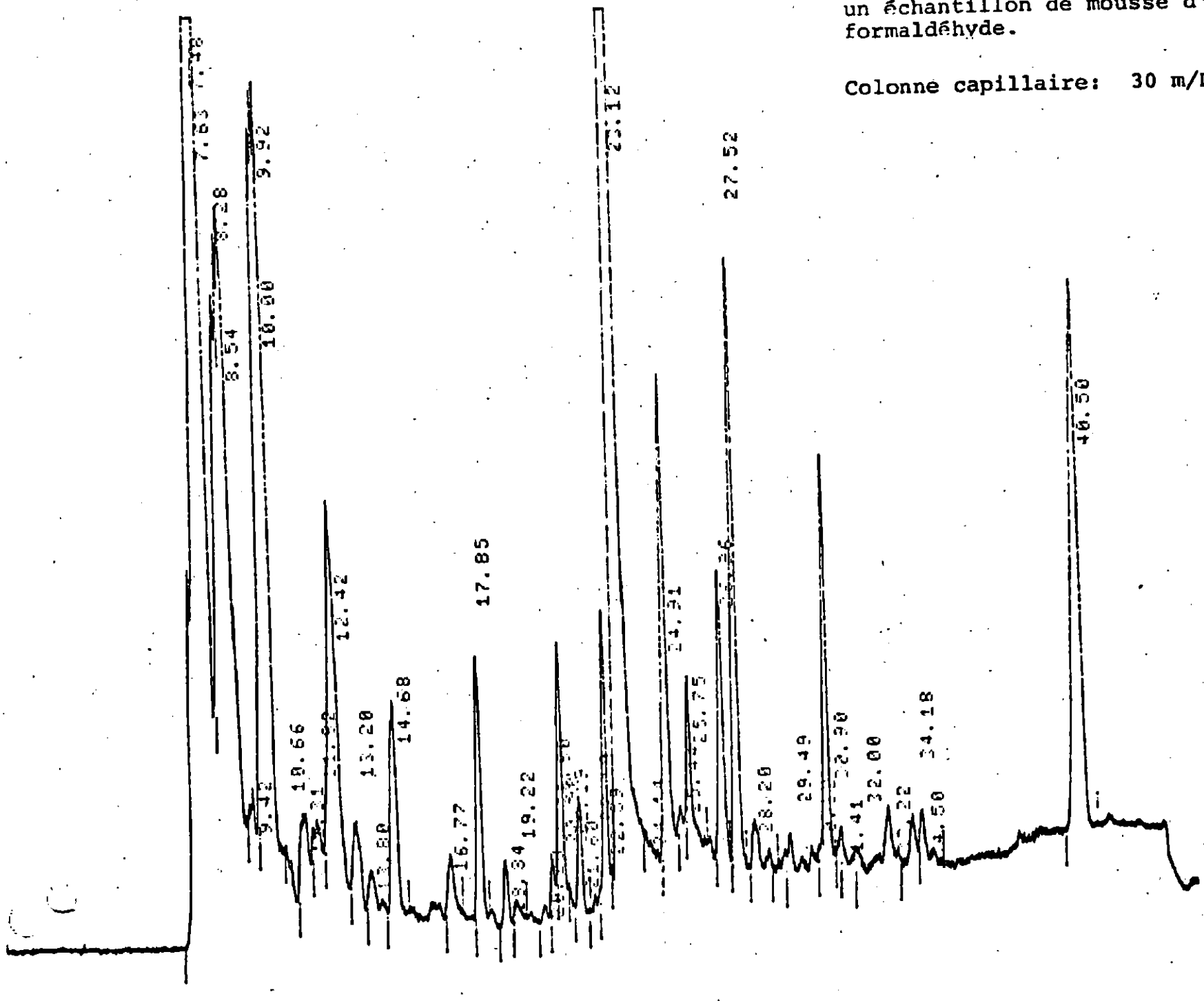
DIAGNOSTIQUES:

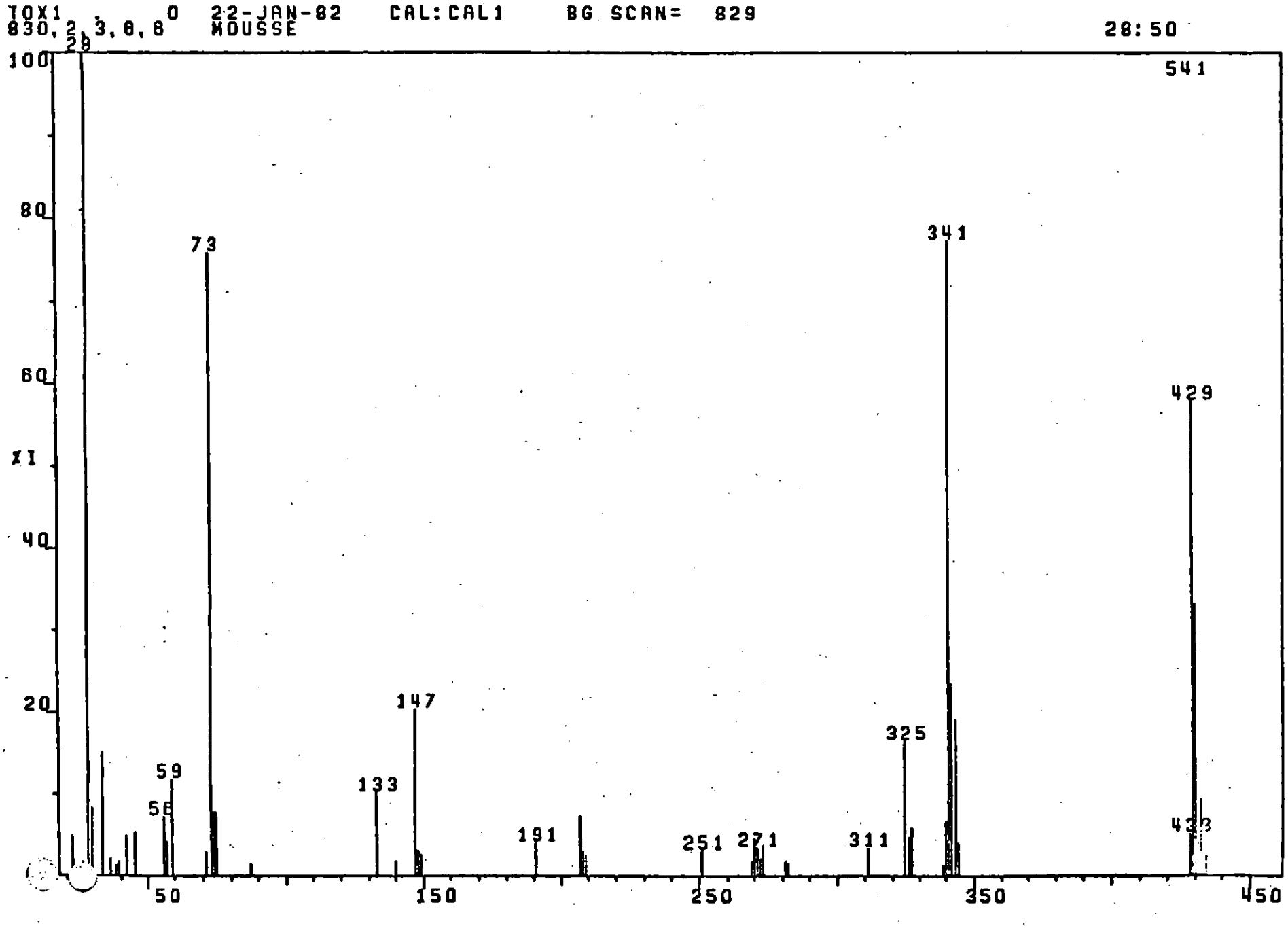
1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

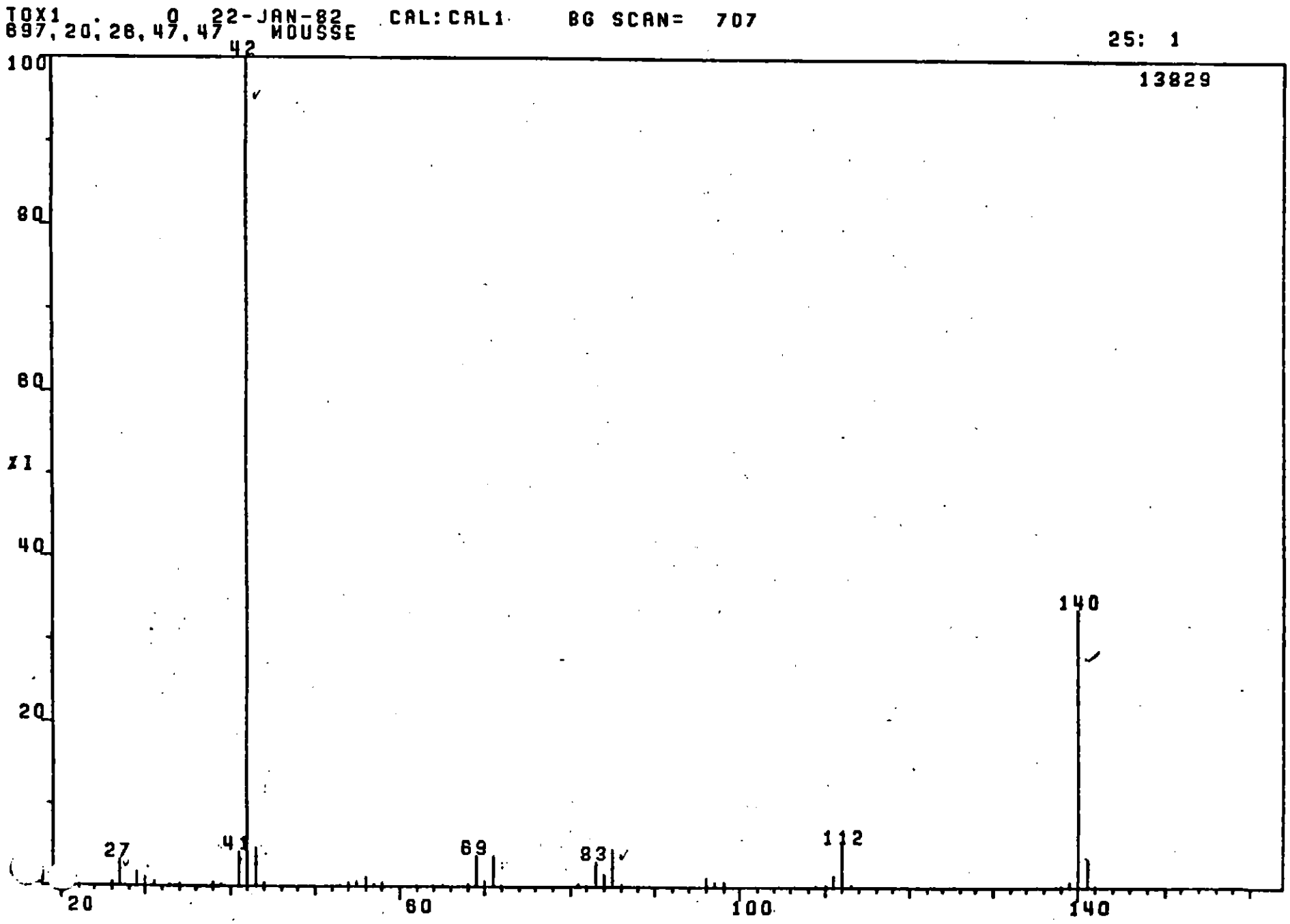
Annexe 7

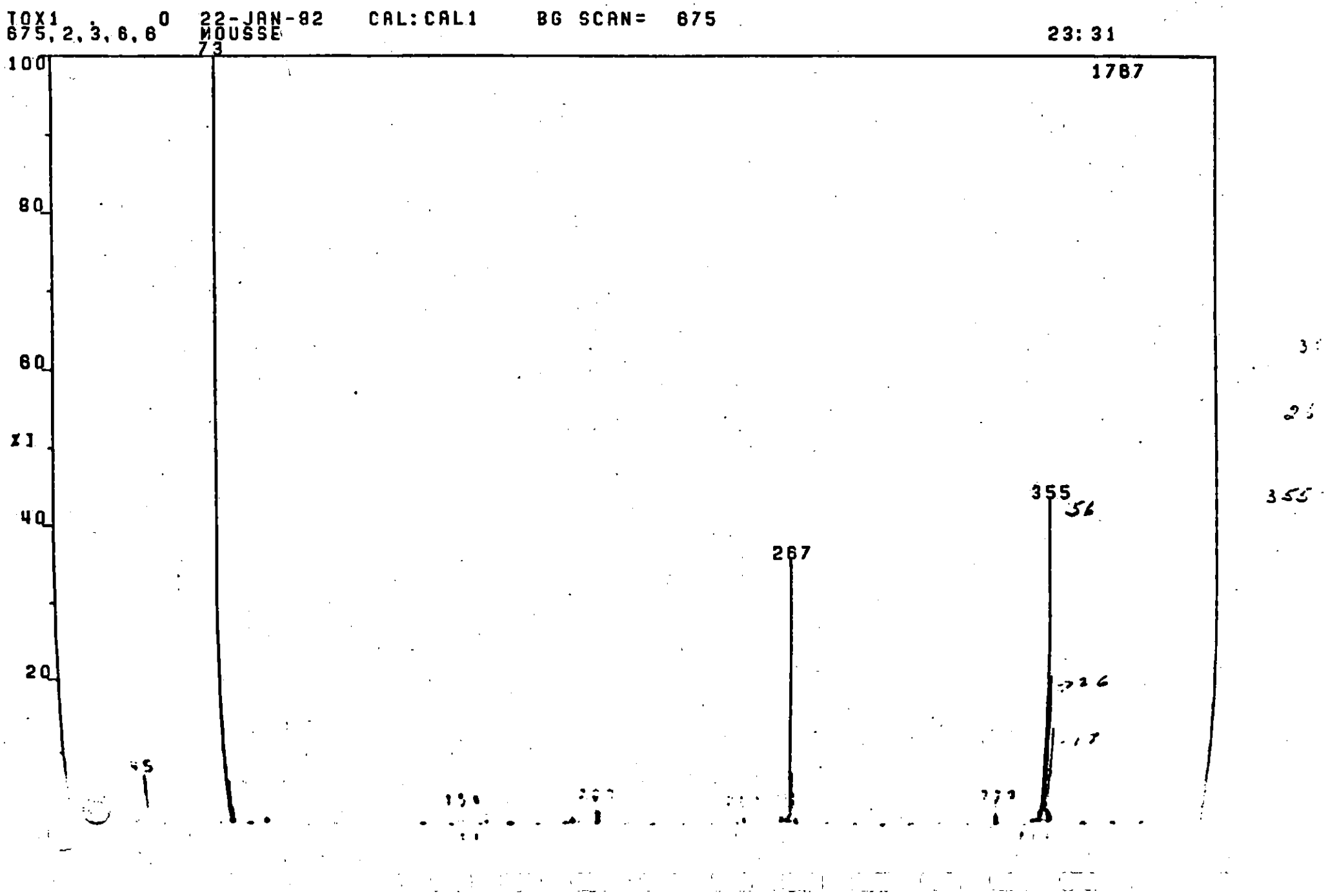
Chromatogramme des gaz dégagés par un échantillon de mousse d'urée-formaldéhyde.

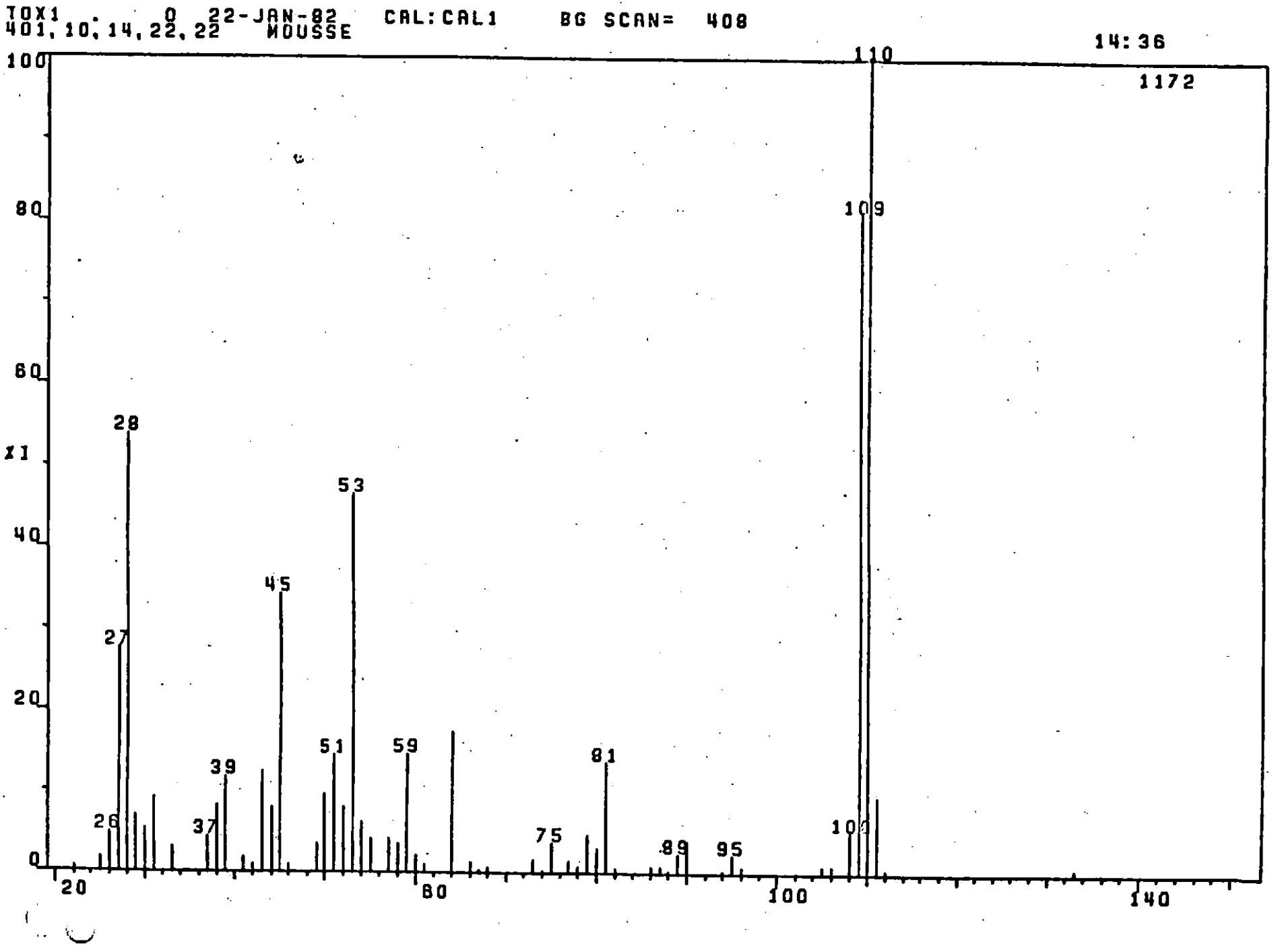
Colonne capillaire: 30 m/DB-1

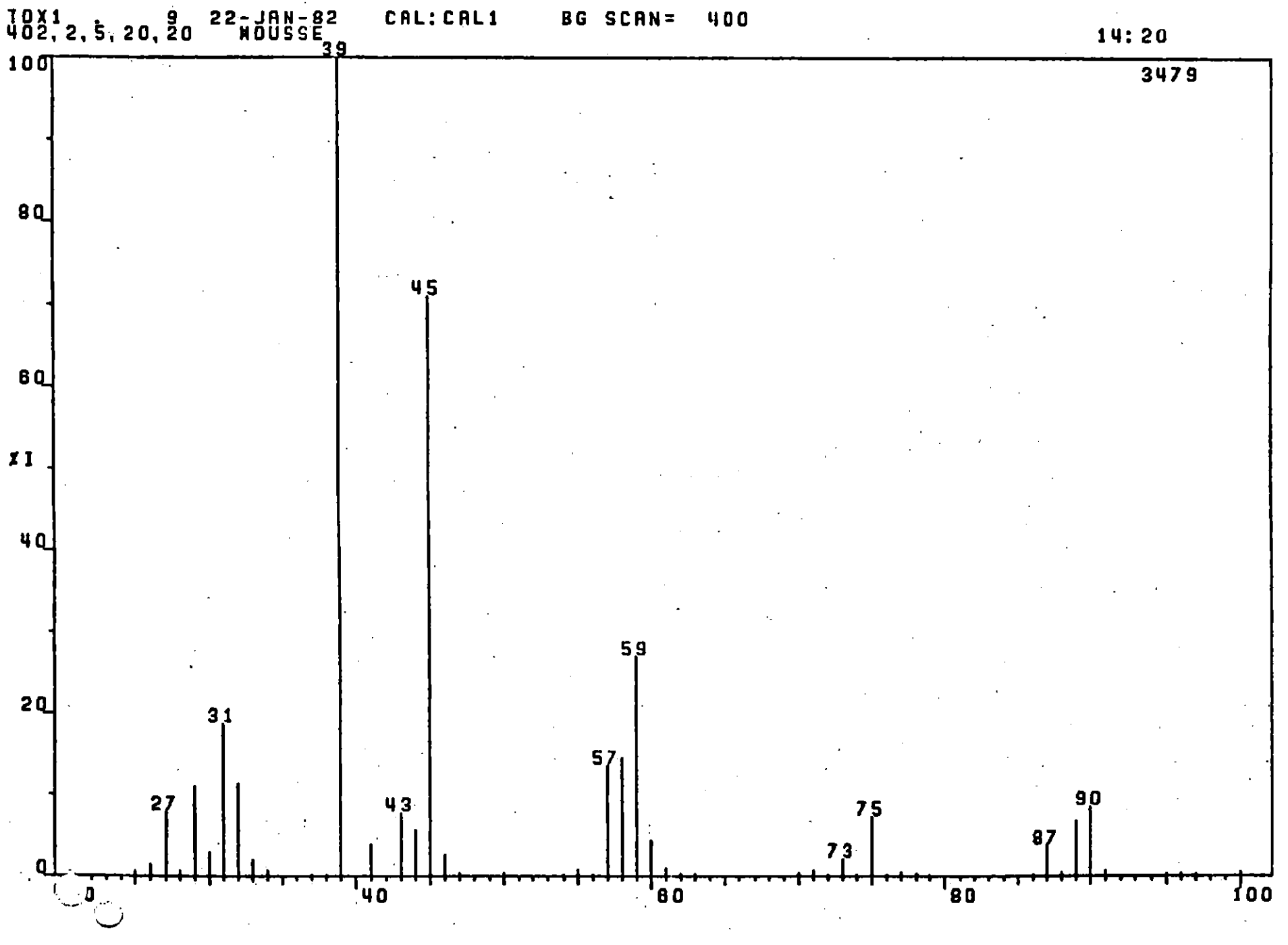



TOX1 . 0 22-JAN-82 CAL:CAL1 BG SCAN= 829
830,2,3,8,8 MOUSSE
28:50
100
80
60
40
20
X1
28
73
147
59
56
133
191
251
271
311
325
341
429
433
541
50
150
250
350
450

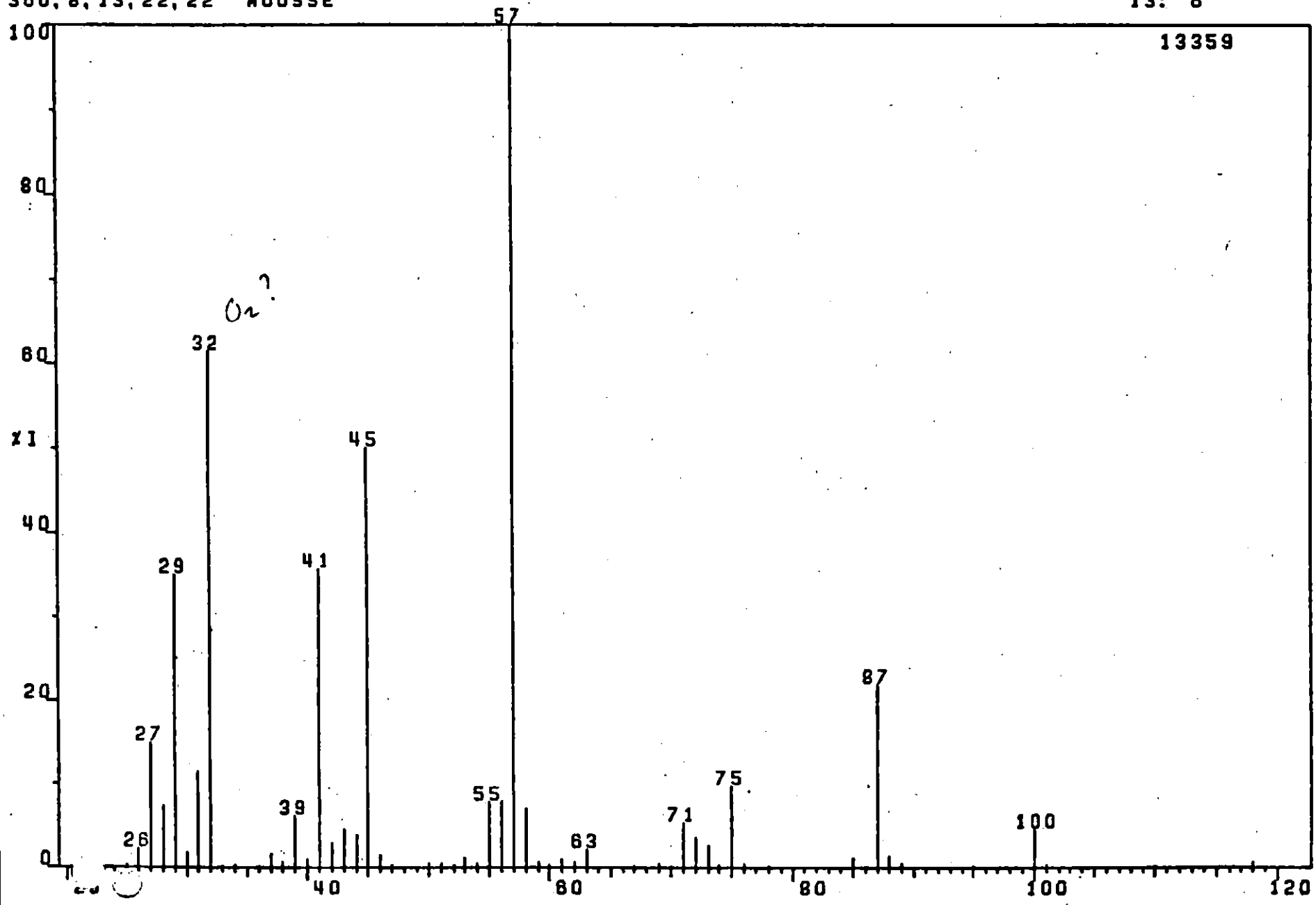

TOX1 : 0 22-JAN-82 CAL:CAL1 BG SCAN= 707
697,20,26,47,47 MOUSSE
25: 1
13829
100
80
60
XI
40
20
42
140
27
41
69
83
112
20
60
100
140

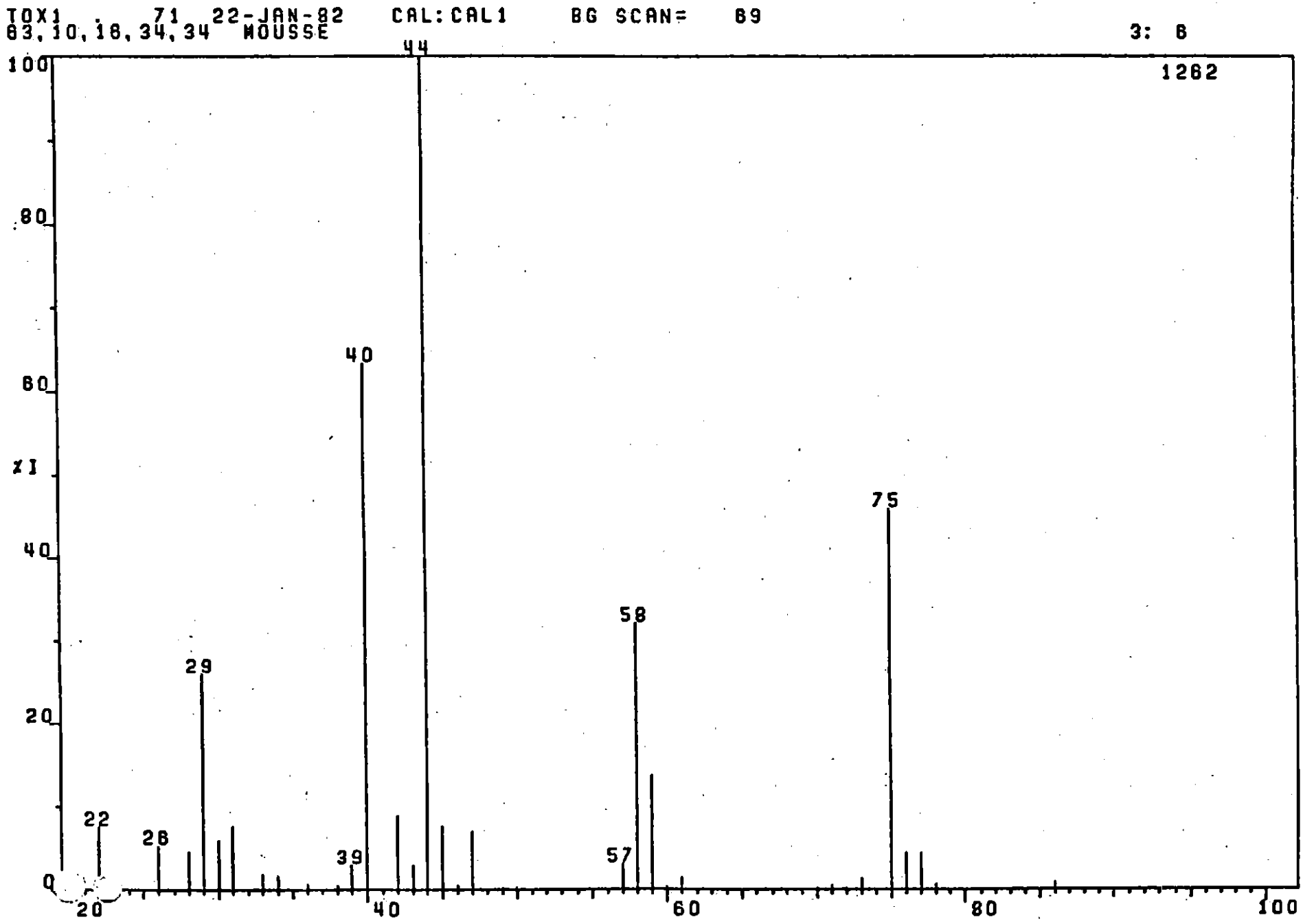

TOX1 0 22-JAN-82 CAL:CAL1 BG SCAN= 675
675,2,3,6,6 MOUSSE
23:31
73
1767
100
80
60
40
20
267
355


TOX1 : 0 22-JAN-82 CAL:CAL1 BG SCAN= 408
401,10,14,22,22 MOUSSE
14:36
1172
110
109
28
53
45
27
51
59
39
81
26
37
75
89
95
100
X1
100
80
60
40
20
0
20
60
100
140


TDX1 , 9 22-JAN-82 CAL:CAL1 BG SCAN= 400
402,2,5,20,20 MOUSSE
14:20
3479
39
45
59
31
27
57
43
75
73
87
90
100
80
60
40
20
0
X1
0
40
60
80
100

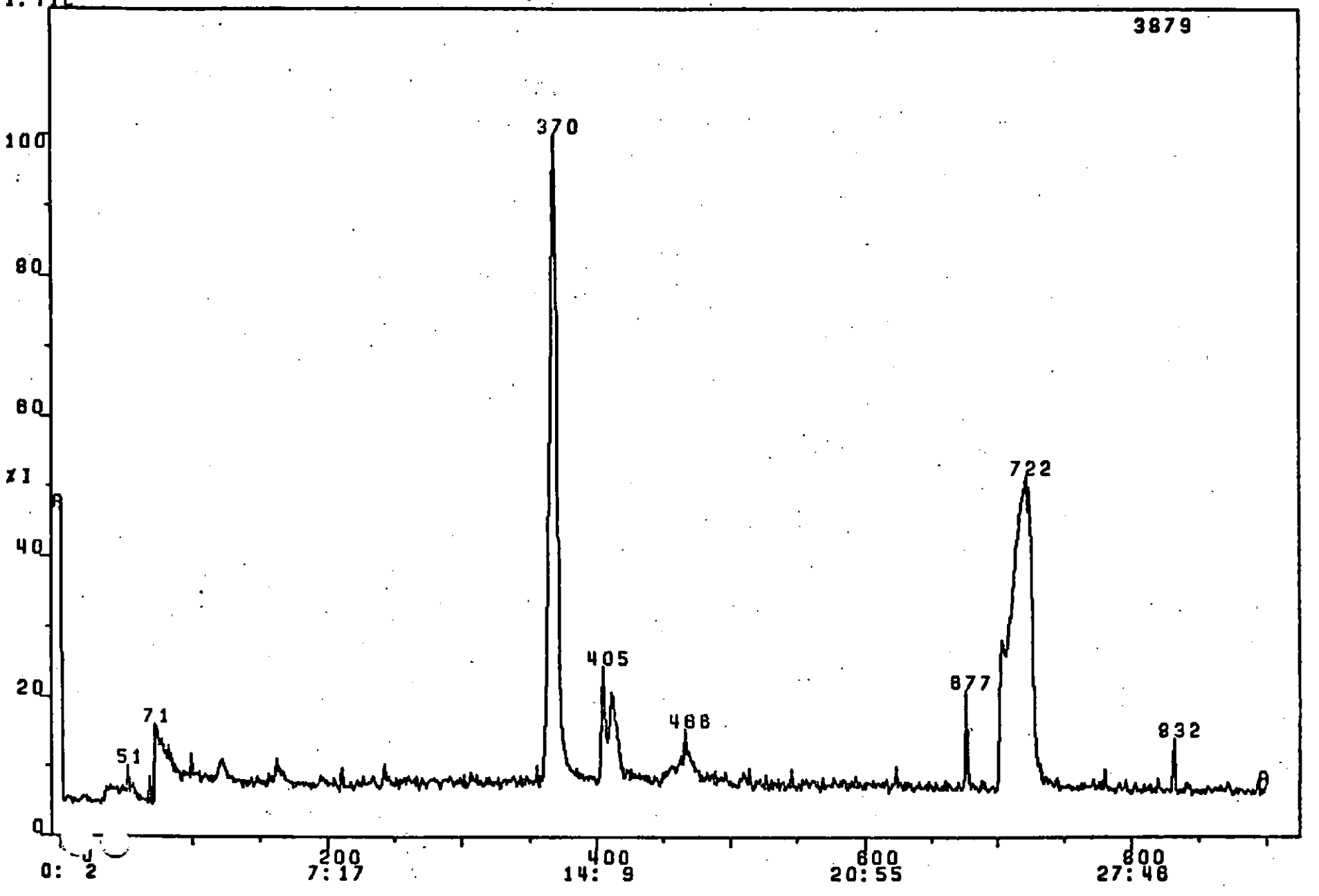
TOX1 . . 0 22-JAN-82 CAL:CAL1 BG SCAN= 357
360, 8, 13, 22, 22 MOUSSE 13: 8




TOX1 . 71 22-JAN-82 CAL:CAL1 BG SCAN= 69
63,10,18,34,34 MOUSSE
3: 6
1282
100
80
60
40
20
0
X1
44
40
75
58
29
22
26
39
57
20
40
60
80
100

120

TOX1.0-899 X1 22-JAN-82 CAL:CAL1
MOUSSE
1:TIC



PERSONNEL DU CENTRE DE TOXICOLOGIE DU QUÉBEC

BEAUDET, M. Alain	TCP*	Technologiste médical
BELLES-ISLES, Mme Marthe	TCP	Ph.D., biochimiste
BENEDETTI, M. Jean-Louis	TCP	Médecin-toxicologue Chef, Information-Documentation
BERGERON, Mme Corinne	TCP	Techn. en administration
BLAIS, Mme Claudette	TCP	Commis sénior
FERRON, Mme Liliane A.	TCP	B.Sc., chimiste
GALLICHAND, Mme Silvy	TCP	Commis intermédiaire
GINGRAS, M. Guy	TCT	Technologiste médical
GUAY, Mme Nicole	TCT	Techn. en pharmacie Projet O.P.C.
GUILLOT, M. Jean-Guy	TCP	M.Sc., chimiste
HARVEY, Mme Ghislaine	TCP	Chef technologiste (cadre)
LANDRY, M. Bernard	TCT	Ingénieur jr., projet MIUF
LAPOINTE, Mme Sergine	TCT**	Technologiste médicale
LAROCHELLE, Mme Jacinthe	TCT	Technologiste médicale
LEFEBVRE, M. Michel	TCT	M.Sc., chimiste
LEFEBVRE, Mme Lyse	TCP	Documentaliste scientifique
LEFRANÇOIS, Mme Lise	TCT	Secrétaire, projet MIUF
MORIN, Mme Suzanne	TCP	Technologiste médicale
NANTEL, M. Albert J.	TCP	Directeur du C.T.Q. et chef
PELLETIER, Mme Évelyne	TCP	Technologiste médicale
PHANEUF, Mme Denise	TCP	Pharmacienne
POULIN, Mme Carmen	TPP***	Aide de service
RODRIGUE, Sylvie	TCP	Technologiste médicale
RUEL, Mme Pauline	TCT	Pharmacienne, projet O.P.C.
SANFAÇON, M. Guy	TCP	Ph.D., pharmacologue
SIMARD, M. Claude	TCT	Commis de bureau, projet MIUF
TAT-HA, Mme Cécile	TCP	M.Sc., pharmacologue
TOLSZCZUK, Mme Michelle	TCT	M.Sc., projet MIUF
VAN DE VLIET, Mme Liduina	TCP	Secrétaire médicale
WEBER, M. Jean-Philippe	TCP	Ph.D., chimiste Chef du laboratoire

* TCP = Temps Complet Permanent
** TCT = Temps Complet Temporaire
***TPP = Temps Partiel Permanent

J a n v i e r 1982

CURRICULUM VITAE

Nom: Jean-Philippe Weber

Date de naissance: 13 avril 1946

Lieu de naissance: Neuchâtel (Suisse)

Citoyenneté: Canadienne

Etat civil: Marié

Adresse actuelle: Domicile: 380, du Jusant
St-Nicolas, Québec
G0S 2Z0

Bureau: Centre de Toxicologie du Québec
Laboratoire S-308
C.H.U.L.
2705, boulevard Laurier
SAINTE-FOY, Québec
G1V 4G2

Téléphone: Domicile : (418) 831-8236

Bureau : (418) 656-8092

Langues parlées et écrites : Français et anglais

Etudes:

Années	Etudes	Institutions	Diplôme
1959-63	Secondaires	Quebec High School	Junior Matriculation (1963)
1964-69	Universitaires	Fac. des Sciences Université Laval	B.Sc. Chimie (1969)
1969-73	Post-grade	Ecole des gradués Université Laval	Ph.D. Chimie (1973)

Bourses obtenues: 1970-1973 Bourse post-grade (Conseil National de Recherches du Canada)

Expérience professionnelle :

Enseignement:

1970 : Préparation et surveillance d'un laboratoire d'analyse instrumentale pour des étudiants sous-gradués de chimie.

1971 : Surveillance d'un laboratoire de chimie physique pour des étudiants de chimie, biochimie et biologie.

Automne 1972 : Direction de séances de problèmes en chimie structurale pour des étudiants de chimie, biochimie et biologie.

Hiver 1972 : Cours de programmation d'ordinateurs, en langage APL/360 à des étudiants et professeurs du département de chimie.

Automne 1978 : Cours APL, Département de l'informatique, Université Laval.

Cours de techniques instrumentales (absorption atomique, chromatographie en phase gazeuse), CEGEP Ste-Foy.

Hiver 1979 : Cours APL, Département de l'informatique, Université Laval.

Automne 1980 et 1981 : Participation au cours de toxicologie donné dans le cadre du certificat en santé au travail (Dépt. de Médecine sociale et préventive, Université Laval).

Mai 1981 : Participation au cours de toxicologie donné aux infirmières en santé au travail (C.T.Q.)

Participation à la vie universitaire

1970-1971 : Secrétaire de l'Union des Gradués inscrits à Laval

1972-1973 : Membre du Conseil de l'Ecole des Gradués.

Recherche:

été 1968 : Travail d'été au département de chimie en spectroscopie infra-rouge sous la direction du professeur P.A. Giguère.

1969-73 : Recherche en chimie physique (spectroscopie de micro-ondes) sous la direction du professeur P.J. Buckley.

1973-74 : Associé de recherches, département de chimie, Université Laval (recherche en spectroscopie Raman-Laser).

1974 : Associé de recherches, Centre de Recherche en Sciences de l'Environnement, UQUAM (étude de pollution atmosphérique par spectrophotométrie d'absorption atomique).

Industrie:

Eté 1967 : Analyse d'échantillons cuprifères pour la compagnie Terra Nova Explorations (Nouvelle-Ecosse).

Toxicologie:

1974-80 : Responsable du secteur toxicologie industrielle et de l'environnement au laboratoire du Centre de Toxicologie du Québec.

Les diverses tâches et mandats assumés au cours de cette période comprenaient:

- mise au point et application de méthodes analytiques pour le dosage des métaux lourds en milieu biologique.
- planification et prise en charge du programme provincial de surveillance des travailleurs exposés aux toxiques.
- conception de programmes d'ordinateurs, en langage APL, pour le traitement des données relatives au programme de surveillance des travailleurs ainsi qu'à d'autres études effectuées par le laboratoire.

- participation à diverses études de toxicologie environnementale dont:

1976-77: coordination du Projet Mercure (Evaluation des taux de mercure dans la population blanche de certaines régions à risque de la province de Québec).

1978: participation au Projet Rouyn-Noranda (Etude de la distribution de certains toxiques métalliques dans la population de Rouyn-Noranda).

1979: coordination analytique - étude des taux de sélénium chez les enfants vivant à proximité d'une raffinerie de cuivre (en collaboration avec le Département de Santé Communautaire, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal).

1979: Projet Rouyn-Noranda (enfants): Etude du taux de plomb, cadmium, d'arsenic chez les enfants de Rouyn-Noranda.

1979-80: Projet de comparaisons interlaboratoires, responsable des protocoles de préparation des échantillons témoins, responsable du traitement statistique des résultats.

1980-présent: Chef du laboratoire, Centre de Toxicologie du Québec: - gestion d'un laboratoire de toxicologie décrit sommairement ci-dessous:

- le laboratoire effectue l'identification et le dosage de produits toxiques soit de type médical (médicaments et drogues) ou industriel (métaux lourds, solvants organiques, etc...) ainsi que la mesure des effets de ces toxiques chez l'homme (perturbations biochimiques) à l'aide de personnel expérimenté et d'instrumentation sophistiqué. Ces techniques permettent au laboratoire d'effectuer des études en milieu industriel et hospitalier ainsi que dans l'environnement.

Les ressources humaines permanentes comprennent: 1 chimiste Ph.D., 2 chimistes M.Sc., 1 chimiste B.Sc., 1 biochimiste Ph.D., 1 chef technologiste, 7 technologistes médicaux, 1 secrétaire, 1 aide de service.

PUBLICATIONS

Thèse de doctorat: "Spectres de rotation de quelques petites molécules", Université Laval, 1973.

Buckley, P. and Weber, J.P.

"The Microwave Spectrum of Trifluoromethyl Hypofluorite". Can. J. Chem. 52, 942 (1974).

Guay, M., Weber, J.P. and Savoie, R.

"Vibrational Spectra of Orthorhombic Hydrazonium Sulfate". Can. J. Spectry (1976).

Weber, J.P., Bourbonnais, R. et Savoie, J.Y.

"Evaluation des taux de mercure dans la population blanche de certaines régions à risque de la province de Québec".

Centre Régional de Toxicologie, Québec, 109 pp. Editeur officiel du Québec, janvier 1978.

Savoie, J.Y. et Weber, J.P.

"Etude de la distribution de certains toxiques dans la population de Rouyn-Noranda".

Rapport S-2, Bureau d'Etude sur les substances toxiques, 1979.

Présentations (suite)

Weber, J.P. Savoie, J.Y., Bourbonnais, R.

Methyl-mercury levels in the white population of Quebec; Northwest; Chibougamau and Saguenay regions.

Deuxième Congrès International Franco-Americano-Canadien de Toxicologie Clinique et Analytique, Sainte-Adèle, Québec, août 1977.

Weber, J.P., Savoie, J.Y., Bourbonnais, R.

Evaluation du taux de mercure de la population blanche du Québec.

Congrès sur les Contaminants dans l'Environnement, 14-15 mai 1979, Québec.

Weber, J.P.

Importance of Biological Matrix in the Analysis of Trace Metals and Programs of Quality Control.

Congrès Conjoint de Chimie Clinique, 25 juin 1979, Montréal.

Weber, J.P., Savoie, J.Y., and Harvey, G.

Evaluation of population exposure to arsenic, lead, cadmium and mercury in the vicinity of a copper smelter.

12th Annual Meeting of AACT/AAPCC/ABMT/CACAT in cooperation with Society of Toxicology, March 11-17, 1979, New Orleans, Louisiana.

Weber, J.P., Savoie, J.Y.

Utilisation des cheveux comme témoin de l'exposition aux métaux lourds.

48e Congrès de l'ACFAS, Université Laval, 14-16 mai 1980, Québec, P.Q. Canada.

Présentations (suite)

Savoie, J.Y. et Weber, J.P.

Exposition au plomb, à l'arsenic et au cadmium chez des enfants vivant à proximité d'une usine de fusion de cuivre.

48e Congrès de l'ACFAS, Université Laval, 14-16 mai 1980, Québec, P.Q. Canada.

Guillot, J.G., Savoie, J.Y. et Weber, J.P.

Un pas en avant dans le programme biologique de surveillance des travailleurs exposés à l'arsenic.

48e Congrès de l'ACFAS, Université Laval, 14-16 mai 1980, Québec, P.Q. Canada

CURRICULUM VITAE

I GÉNÉRALITÉS:

NOM	:	ALBERT J. NANTEL
NATIONALITÉ	:	Canadienne
DATE DE NAISSANCE:		13 février 1939
LIEU DE NAISSANCE:		Montréal (Québec) Canada
STATUT	:	Marié, cinq enfants Epouse: Johanne Trépanier
ADRESSE ACTUELLE	:	2734, rue de l'Anse, Sainte-Foy (Québec) G1W 2G5
TÉLEPHONE	:	Domicile: (418) 651-6330

II ÉTUDES ANTÉRIEURES:

1951-59	:	Collège André Grasset, Montréal B.A., Université de Montréal
1959-64	:	Faculté de Médecine, Université de Montréal, M.D. (1964) Magna cum laude
1964-65	:	Fellow en recherche, Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal Sujet de recherche: Mécanismes adrénergiques de l'action cardiostimulante de l'angiotensine. (Prof. Aurèle Beaulnes) M.Sc. (pharmacologie) 1966
1965-66	:	Assistant-résident en cardiologie, Hôpital Notre-Dame, Montréal (Québec) Projet de recherche clinique: Choc cardiogénique.

II ÉTUDES ANTÉRIEURES : (suite)

1966-67 : Fellow en recherche,
Division of Clinical Pharmacology,
Department of Medicine,
School of Medicine,
Emory University,
Atlanta, Georgia, U.S.A.

: Sujets de recherches:
Etudes de phase II sur les substances suivantes: ST 155 (Catapres), Bethanidine, B.W. 62-235 et Dopamine.

1967-68 : Fellow en recherche,
Department of Pharmacology and Therapeutics,
School of Medicine,
McGill University, Montréal, Canada
Prof. Mark Nickerson

Etudes post-graduées:

1964-65 : Pharmacodynamie,
Statistiques (1er cycle)
Médecine nucléaire,
Faculté de Médecine,
Université de Montréal,
Montréal, (Québec) Canada

1965-66 : Statistiques (2e cycle)
Faculté de Médecine,
Université de Montréal,
Montréal, (Québec), Canada

1967-68 : Séminaires de Pharmacologie,
Department of Pharmacology and Therapeutics,
School of Medicine,
McGill University,
Montréal, (Québec), Canada

I TITRES ACADÉMIQUES ET FELLOWSHIPS:

1964-66	:	Chargé d'enseignement junior, Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, (Québec), Canada
1964-65	:	Fellow du Conseil des recherches médicales du Canada
1965-67	:	Fellow de la Fondation Canadienne pour l'Avancement des Sciences Thérapeutiques
1967-68	:	Fellow du Conseil des Recherches Médicales du Canada
1968-72	:	Professeur adjoint, Département de Pharmacologie et de Médecine, Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, (Québec), Canada
1974	:	Professeur invité Université du Québec
1975	:	Board Certification, American Academy of Clinical Toxicology

AUTRES POSTES OCCUPÉS:

1968-69	:	Secrétaire, Comité d'admission, Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, (Québec), Canada
1969-70	:	Directeur des Laboratoires Polyvalents, Secrétaire de la Commission des Etudes et des Comités suivants: Admission, évaluation et promotion, enseignement médical pré-doctoral, cours électifs, audio-visuel
1970-71	:	Représentant de l'Association des Médecins de Langue Française du Canada au Bureau consultatif de rédaction de la Revue R_X
	:	Représentant de l'Université de Sherbrooke au Comité de Communication et de l'Informatique de la conférence des Recteurs
	:	Membre de l'Académie Canadienne de Médecine Sportive et de l'Association Canadienne des Sciences Sportives
1971-72	:	Membre du Comité National sur la biodisponibilité, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être Social
	:	Président, Académie de Médecine Sportive du Québec
1975	:	Membre, Comité d'étude et d'intervention sur le problème du mercure dans l'environnement, Ministère des Affaires Sociales du Québec
1976	:	Membre, Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement, Conseil National de Recherches, Canada

IV AUTRES POSTES OCCUPÉS: (suite)

1976 : Membre, Comité sur les Politiques et Poisons, Conseil des Sciences du Canada

: Membre, Search Committee for the Evaluation of the Mercury Problem in Grassy Narrows and White Dog, National Health and Welfare, Department of Health, Ontario, Donner Foundation

: Président, Comité Anti-dopage, Jeux de la XXIe Olympiade, Montréal (Québec), Canada

1977 : Président, Comité paritaire de technologie médicale du Québec

: Représenter le Ministère des Affaires Sociales au sein du Comité interministériel de surveillance écologique de pulvérisations aériennes, mars '77

: Membre, Conseil d'administration Association médicale du Québec, Représentant du District No. 2 (élu le 24 juin 1977)

1978 : Membre, Comité d'intervention, projet Rouyn-Noranda, Bureau d'Etude des Substances Toxiques

: Médecin hygiéniste pour surveiller les conditions de salubrité des établissements industriels et commerciaux (Arrêté-en-conseil 2722-78 du 30 août 1978)

: Membre, Comité scientifique, conférence sur Les contaminants dans l'environnement, Québec, 14 et 15 mai 1979

: Membre, Comité aviseur, Fondation Canadienne pour le progrès de la pharmacologie clinique

IV AUTRES POSTES OCCUPÉS: (suite)

1979 : Président, Conseil des médecins et dentistes.
Centre Hospitalier de l'Université Laval

: Membre, Comité de toxicologie, Conseil des Universités du Québec.

: Membre, Comité d'évaluation et Comité d'élaboration pour un certificat en santé au travail.
Faculté de Médecine, Université Laval.

SOCIÉTÉS ET ASSOCIATIONS SCIENTIFIQUES OU MÉDICALES:

- Association des Médecins de Langue Française du Canada
- Association Médicale du Québec
- American Association of Poison Control Centers
- American Academy of Clinical Toxicology
- Société Française de Toxicologie
- Fédération Mondiale des Associations des Centres de Toxicologie Clinique et des Centres Anti-poisons; délégué
- Pan-American Medical Association
- Society for Occupational and Environmental Health
- Société canadienne de pharmacologie clinique

VI POSTES ACTUELS:

1972-	:	Directeur, Centre de Toxicologie du Québec Le Centre Hospitalier de l'Université Laval, Sainte-Foy, (Québec), Canada
1974-	:	Responsable, Programme provincial de lutte contre les poisons, Le Centre Hospitalier de l'Université Laval, Sainte-Foy, (Québec), Canada
1974-	:	Médecin expert en toxicologie industrielle à la Commission des Accidents du Travail du Québec
1980-	:	Directeur, Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université Laval

VII COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS:

BEAULNES, A., NANTEL, A.J. et CARDINAL, J.
Etudes sur le mécanisme de l'action inotrope de l'angiotensine.
6e Réunion annuelle du Club de Recherches Cliniques du Québec,
Ste-Marguerite, (Québec), 9 et 10 octobre 1964.

NANTEL, A.J. et BEAULNES, A.
Effet de la cocaïne sur l'action inotrope positif de l'angiotensine.
32e Congrès annuel de l'Association Canadienne Française pour l'Avancement des Sciences,
Ottawa, Ontario, 6-8 novembre 1964.

BEAULNES, A., NANTEL, A.J. et PANISSET, J-C.
Angiotensin-noradrenalin interactions in cardiac muscle.
Eighteenth Annual Meeting, Canadian Cardiovascular Society,
Winnipeg, Manitoba, 18-20 novembre 1965.

BEAULNES, A., NANTEL, A.J. et CARDINAL, J.
Etudes sur le mécanisme de l'action inotrope de l'angiotensine.
Union Médicale du Canada, 94: 88, 1965.

BEAULNES, A., NANTEL, A.J. et REID, W.
"Studies on the cardiac effects of various biological polypeptides."
XXIII International Congress of Physiological Sciences,
Tokyo, Japan, septembre 1965.

NANTEL, A.J., TETREAULT, L.
Nécessité de la technique à double insu dans l'évaluation clinique des médicaments.
Union Médicale du Canada, 95: 524-527, 1966.

NANTEL, A.J.
Les bêta adrénolytiques.
Congrès International des Médecins de Langue Française,
Montréal, (Québec), 25-30 septembre 1967

VI COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS: (suite)

NANTEL, A.J., BEAULNES, A.
Effet de l'angiotensine sur la libération de noradrénaline traitée au niveau de l'oreillette isolée de lapin.
9e Réunion annuelle du Club de Recherches Cliniques du Québec,
Montréal, (Québec), 20 et 21 octobre 1967.

NANTEL, A.J.
Les bêta adrénolytiques
Union Médicale du Canada, 97: 478, 1968.

NANTEL, A.J.
Symposium pharmacologique du développement.
Congrès de la Société Canadienne de Pédiatrie,
Québec, (Québec), 23-27 juin 1973.

YEH, Y., NANTEL, A.J. et GOLDBERG, L.I.
Antihypertensive Effect of Clonidine.
Arch. Intern. Med., 127: 233-237, février, 1971.

NANTEL, A.J.
Les praticiens généraux sont-ils des pharmacologues cliniciens qui s'ignorent?
Congrès du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
Université de Sherbrooke, 24 et 25 septembre 1971.

NANTEL, A.J., BOUCHER, S.
Réactions aiguës aux drogues hallucinogènes: diagnostic, conduite à tenir et ressources.
Journée de l'Urgence et l'Omnipraticien,
Québec, 4 novembre 1972.

NANTEL, A.J.
Les hypoglycémiants oraux sont-ils dangereux?
Journées d'Endocrinologie, Québec, 22 et 23 mars '73.
La Vie Médicale au Canada Français, Vol. 3,
janvier 1974.

NANTEL, A.J.
Les anti-arythmiques.
Réunion Scientifique, Le Collège des Médecins de Famille du Canada, Québec, 10-13 septembre 1973.

V.II

COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS (suite)

NANTEL, A.J.
Les toxicomanies iatrogéniques.
Journées pharmaceutiques, Association des Pharmaciens des Etablissements de Santé, Trois-Rivières, 27-29 septembre 1973.

NANTEL, A.J.
Les interactions entre le milieu de travail et la toxicomanie.
Conférence sur l'Hygiène Industrielle, Québec, 26-29 septembre 1973.

NANTEL, A.J.
Intoxications aiguës à la phencyclidine.
XIIIes Journées Françaises des Centres Anti-Poisons, Marseille, 1-2 octobre 1973.

NANTEL, A.J.
Les intoxications médicamenteuses.
Symposium sur les Médicaments, Ottawa, 20 octobre 1973.

NANTEL, A.J.
Traitement de l'intoxication alcoolique.
L'Union Médicale du Canada, Vol. 103, 3-74, No 3, 508.

NANTEL, A.J.
Principes de réorganisation du réseau de lutte contre les poisons dans la province de Québec.
6e Congrès des Centres Anti-poisons européens, Ischia, Italie, 2-6 mai 1974.

NANTEL, A.J.
La lutte contre les intoxications au Québec.
(Travail présenté à l'occasion des Entretiens de pédiatrie organisés par le Service de pédiatrie du Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL), tenus les 5 et 6 juin 1974).
La Vie Médicale au Canada Français, Vol. 3, déc. '74.

II COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS: (suite)

NANTEL, A.J., BERTRAND, M.J., SAVOIE, J-Y., TESSIER, L. et DIONNE, J-C.
Intoxication aiguë au mercure chez un groupe de résidents de Rimouski.
1er Congrès International Franco-Américano-Canadien de Toxicologie Clinique et Analytique, Montréal, (Québec) 12-16 août 1974.

FRANTZ, P., BERTRAND, M.J., SAVOIE, J-Y., TESSIER, L. et NANTEL, A.J.
Dépendance sévère à la pentazocine.
1er Congrès International Franco-Américano-Canadien de Toxicologie Clinique et Analytique, Montréal, (Québec) 12-16 août 1974.

KOZOUSEK, V. et NANTEL, A.J.
Modifications ophtalmologiques secondaires à diverses toxicomanies.
1er Congrès International Franco-Américano-Canadien de Toxicologie Clinique et Analytique, Montréal, (Québec) 12-16 août 1974.

SAVOIE, J-Y., BERTRAND, M.J., SANCHEZ, G. et NANTEL, A.J.
Dépistage de médicaments responsables d'intoxication aiguë.
1er Congrès International Franco-Américano-Canadien de Toxicologie Clinique et Analytique, Montréal, (Québec) 12-16 août 1974.

NANTEL, A.J., GAUVREAU, L., et HAUSCHILD, A.
Intoxication par les moules: à propos de quatre cas en Gaspésie.
Paralytic Shellfish Poisoning by Mussels - four cases in Gaspé.
Epidemiological Bulletin, 1974.

NANTEL, A.J. et BERTRAND, M.J.
Intoxications aiguës à la phencyclidine.
Journal Européen de Toxicologie, septembre-décembre 1974, 7 : nos 5-6, p. 312-315.

"II COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS: (suite)

NANTEL, A.J., BARBEAU, A., BENEDETTI, J-L., GOULET, F., et WEBER, J-P.
The methylmercury problem in the Northwest of Quebec.
VIIe Congrès international de l'Association européenne des Centres de lutte contre les poisons, Oslo, Norvège, 8-11 juin 1976.

NANTEL, A.J., AYOTTE, L., BENEDETTI, J-L., SAVOIE, J-Y., TESSIER, L., SCHWARZ, T-H., et WEBER, J-P.
A group of adults acutely poisoned by food contaminated with Lindane.
VIIe Congrès international de l'Association Européenne des Centres de lutte contre les poisons, Oslo, Norvège, 8-11 juin 1976.

NANTEL, A.J.
Le traitement médical des alcooliques et des toxicomanes.
Plenary Paper. Informaction 1976.
XIe Congrès de la Fondation Canadienne sur l'Alcool et la Dépendance aux Drogues.
Toronto, Ontario, 20-25 juin 1976.

BARBEAU, A., NANTEL, A.J., et DORLOT, F.
Etude sur les effets médicaux et toxicologiques du mercure organique dans le Nord-ouest québécois.
Rapport du comité d'étude et d'intervention sur le mercure au Québec, 15 juin 1976.

BENEDETTI, J-L., et NANTEL, A.J.
Champs visuels - Missions médicales: Matagami, Mistassini et Rapide des Cèdres.
Rapport pour le Comité d'étude et d'intervention sur le mercure au Québec, mars 1976.

NANTEL, A.J.
Traitement du jeune alcoolique en milieu hospitalier.
Congrès de l'Association canadienne de Psychiatrie à Québec, octobre 1976.

VII COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS: (suite)

BENEDETTI, J-L., FERRON, L. A., NANTEL, A.J., SAVOIE, J-Y., SCHWARZ, T-H.
Intoxication au noludar. Effet du ou des métabolites, un problème analytique.
Réunion annuelle de la Sociéeé Canadienne des Sciences judiciaires.
Québec, 13-15 octobre 1976.

SAVOIE, J-Y., BENEDETTI, J-L., FERRON, L.A., NANTEL, A.J., SCHWARZ, T-H., et WEBER, J-P.
Intoxication par les substances volatiles. Données de laboratoire (méthanol, éthanol, éthylèneglycol, et trichloroéthylène).
Réunion annuelle de la Société Canadienne des Sciences judiciaires.
Québec, 13-15 octobre 1976.

NANTEL, A.J.
Le médecin alcoolique ou toxicomane.
Le Médecin du Québec, 12: No 3, 73-75, 1977.

NANTEL, A.J.
Les spécialités populaires -vs- les spécialités délaissées.
Premier congrès annuel. Fédération des médecins résidents et internes du Québec.
Montréal,

ATELIER DE TRAVAIL sur LE PROBLEME DU METHYLE-MERCURE DANS L'ENVIRONNEMENT.
Sainte-Foy, (Québec), Canada, le 27 juin 1977.
Président: Albert J. Nantel

Participants: BARBEAU, Dr André, Montréal, Qué.
CLARKSON, Dr Thomas W., Rochester, N.Y.
D'ITRI, Dr Frank, East Lansing, Mich.
LAMAN, Dr Amin-Zaki, Iraq
SALEM, Dr Damluji, Iraq
SAVOIE, Dr Jean-Yves, Sainte-Foy, Qué.
PRICHARD, Dr John Stobo, Toronto, Ont.
WHEATLEY, Dr Brian, Ottawa, Ont.

BENEDETTI, J-L., NANTEL, A.J.
Intoxication par la podophylline.
Texte présenté à la réunion commune du Groupement Français des Centres Antipoisons (XVIèmes journées) et de la Société Française de Toxicologie, 25-27 mai 1977, Pont A Mousson, France.

II COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS: (suite)

BARBEAU, A., NANTEL, A.J.
Chronic Methyl Mercury Intoxication in Northwestern Quebec,
Deuxième congrès international franco-américano-canadien de toxicologie clinique et analytique, Auberge Chantecler, Ste-Adèle, Qué. 2-5 août 1977.

BENEDETTI, J-L., BOURBONNAIS, R., NANTEL, A.J., SAVOIE, J-Y., SCHWARZ, T-H. et WEBER, J-P.
Situation actuelle du problème du méthyle-mercure dans l'environnement québécois: validité des normes.
Deuxième congrès international franco-américano-canadien de toxicologie clinique et analytique, Auberge Chantecler, Ste-Adèle, Qué. 2-5 août 1977.

GUILLOT, J-G., SCHWARZ, T-H., NANTEL, A.J., et SAVOIE, J-Y.
Le méthanol dans les boissons alcoolisées: évaluation de la norme fédérale.
Deuxième congrès international franco-américano-canadien de toxicologie clinique et analytique, Auberge Chantecler, Ste-Adèle, Qué. 2-5 août 1977.

BENEDETTI, J-L., FERRON, L.A., NANTEL, A.J., SAVOIE, J-Y., et SCHWARZ, T-H.
Intoxications aiguës par le méthyprylone: métabolisme et corrélations analytico-cliniques.
Deuxième congrès international franco-américano-canadien de toxicologie clinique et analytique. Auberge Chantecler, Ste-Adèle, Qué. 2-5 août 1977.

MUNK, Z.M. et NANTEL, A.J.
Acute Lindane Poisoning with Development of Muscle Necrosis.
C.M.A.J., 5: 1050-1054, 1977.

NANTEL, A.J.
Toxicologie industrielle
Dixième conférence biennale du CTC sur l'hygiène et la sécurité, Toronto, 14-17 novembre 1977
Le travailleur canadien, 23: 1, pp. 5-7, mars 1978

VII COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS: (suite)

HAZARDS AT WORK. Proceedings.
A national seminar held in Toronto, November 16th, 17th, 1977. Corpus.
Celia Fairclough, Editor.
Présidence de la conférence.

NANTEL, A.J.
Le Centre Régional de Toxicologie du Québec.
Compte rendu de la réunion commune.
Organisation Mondiale de la Santé. Fédération Mondiale des Associations des Centres de Toxicologie Clinique et des Centres Anti-poisons.
Genève, 27-28 juin, 1978.

BENEDETTI, J-L., NANTEL, A.J.
Intoxication par la podophylline.
Annales Médicales de Nancy
17 : 63-65, 1978.

VII I MONOGRAPHIES ET AUTRES DOCUMENTS:

NANTEL, A.J., SAVOIE, J-Y., et al
Surveillance des travailleurs exposés au plomb. Programme de médecine préventive en milieu de travail. Toxicologie industrielle.
Centre Régional de Toxicologie, Québec, 69 pp., mars 1977.

NANTEL, A.J., BENEDETTI, J-L., SAVOIE, J-Y., WEBER, J-P.
Exposition professionnelle au mercure. Programme de médecine préventive en milieu de travail. Toxicologie industrielle.
Centre Régional de Toxicologie, Québec, 88 pp., décembre 1977.

NANTEL, A.J., BENEDETTI, J-L., BOURBONNAIS, R.
Surveillance des travailleurs exposés au monoxyde de carbone. Programme de médecine préventive en milieu de travail. Toxicologie industrielle.
Centre Régional de Toxicologie, Québec, 63 pp., décembre 1977.

NANTEL, A.J.
Principes d'évaluation et de contrôle des effets sur la santé du fait des contaminants de l'environnement.
Bureau d'Etude sur les Substances Toxiques, Services de Protection de l'Environnement, Gouvernement du Québec, avril 1979.

NANTEL, A.J., SANFACON, G.
Etude portant sur les agresseurs toxiques susceptibles de faire l'objet d'un retrait préventif. Décembre 1979.

Diagnostic et traitement des principales intoxications.
Editeur officiel du Québec, octobre 1978.

MONOGRAPHIES ET AUTRES DOCUMENTS: (suite)

Diaporama sonorisé sur la "Prévention de l'empoisonnement chez l'enfant."
Centre de Toxicologie du Québec et le ministère des Affaires sociales. Février 1980.
NANTEL, A.J.: Recherche et scénario.

NANTEL, A.J.
Les toxiques en milieu de travail et la femme enceinte.
Commission de la Santé et Sécurité au Travail du Québec (C.S.S.T.Q.). Juillet 1980.

Ce curriculum vitae apparaît dans les publications suivantes:

- WHO'S WHO IN THE EAST
  Marquis Who's Who, 1977-78.

- MEN AND WOMEN OF DISTINCTION
  International Biographical Center, 1979.

- MEN OF ACHIEVEMENT
  International Biographical Center, 1979.

- WHO'S WHO OF INTELLECTUALS
  International Biographical Center, 1979.

CURRICULUM VITAE

Nom: Jean-Guy Guillot

Date de naissance: 18 décembre 1949

Lieu de naissance: Ste-Thérèse-de-Lisieux, Québec

Etat civil: Marié

Adresse actuelle:

Domicile: 781, boulevard Valcartier
Case postale 203
Loretteville, Québec
G2B 3W7

Bureau: Centre de Toxicologie du Québec
Laboratoire, S-318
C.H.U.L.
2705, boulevard Laurier
Sainte-Foy, Québec
G1V 4G2

Téléphone:

Domicile: (418) 843-4880

Bureau: (418) 656-8092

Diplômes obtenus:

Baccalauréat-ès-Sciences (chimie)
Université Laval 1975

Maîtrise-ès-Sciences (Chimie-Physique)
Université Laval 1977

Bourses et Mentions:

American Chemical Society
(1975-1976)

Bourse du Conseil National de Recherches du Canada
(1976-1977)

Postes occupés:

Enseignement: 1974-1976 Démonstrateur de laboratoire au Département de Chimie de l'Université Laval (Chimie minérale, Chimie-Physique et Analyse instrumentale).

Recherches et autres:

1967-1969 : Ministère du Bien-Etre social Québec
(Commis de bureau)

1973-1976 : Université Laval, Québec
(Assistant de recherche à temps partiel)

1976 : Laboratoire de Toxicologie
Centre de Toxicologie du Québec
C.H.U.L.
Québec

1977 : Laboratoire de toxicologie
Centre de Toxicologie du Québec
Responsable de la Section analytique
(Dosage des volatils dans l'air et en milieux biologiques ainsi que pour l'analyse de leurs métabolites en milieux biologiques).

PUBLICATIONS

Guillot, J.G., Pézolet, M. et Pallotta, D.

Laser Raman Spectra of Calf Thymus Histones H1, H2A and H2B.

Biochem. Biophy. Act., 491, 423-433 (1977)

Pézolet, M., Savoie, R., Guillot, J.G. and Gosselin, P.D.

Conformations of calf thymus and rye histones H3 and H4 in aqueous solution by laser Raman Spectroscopy.

Canadian Journal of Biochemistry, 58, 633-640 (1980)

Guillot, J.G., Weber, J.P. and Savoie J.Y.

Quantitative determination of carbon monoxide in blood by headspace gas chromatography.

Journal of analytical toxicology (1981)..(sous presse)

Guillot, J.G., Weber, J.P. Savoie, J.Y. and Pelletier, E.

Quantitative methods for evaluation of occupationnal exposition to arsenic compounds.

Journal of analytical toxicology (1981)...(sous presse)

RAPPORTS DE RECHERCHE

Schwarz, T.H., Guillot, J.G., Savoie, J.Y. et Nantel, A.J.

Essai sur la toxicité chronique du méthanol contenu dans les boissons alcoolisées (1977).

Guillot, J.G. et Savoie, J.Y.

Elaboration de protocoles de surveillance biologique des travailleurs québécois exposés aux solvants organiques. Détermination du phénol total dans l'urine comme indice d'exposition au benzène (Juin 1978).

Thériault, G., Harvey, R. et Guillot, J.G.

Exposition de la population de Shawinigan au chlorure de vinyle: Etude pilote.

Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina 27111, Janvier 1979.

PRESENTATIONS

Guillot, J.G., Pézolet, M., Savoie, R. et Pallotta, D.

Etude de la conformation en solution de quelques histones de thymus de veau par spectroscopie Raman et dispersion optique rotatoire.

Association Canadienne-Française pour l'avancement des Sciences (ACFAS), Sherbrooke, Mai 1975.

Guillot, J.G., Schwarz, T.H., Nantel, A.J., Savoie, J.Y.

Le méthanol dans les boissons alcoolisées: Evaluation de la norme fédérale.

IIe Congrès International Franco-Américano-Canadien de Toxicologie Clinique et Analytique, Ste-Adèle, P.Q., Canada, 2-5 août 1977.

Pézolet, M., Savoie, R., Guillot, J.G., Pigeon-Gosselin, M. et Pallotta, D.

Conformations of Calf Thymus in rye histones in aqueous solutions by Laser Raman Spectroscopy.

XXIe Congrès International de Biochimie, Toronto 10 juillet 1979.

Guillot, J.G., Savoie, J.Y. et Weber, J.P.

Un pas en avant dans le programme biologique de surveillance des travailleurs exposés à l'arsenic.

Association Canadienne Française pour l'avancement des Sciences (ACFAS), Mai 1980.

Schwarz, T.H., Guillot, J.G., Ferron, L.A. et Savoie, J.Y.

Utilisation de l'acide hippurique urinaire comme paramètre biologique de surveillance des travailleurs exposés au toluène.

Association Canadienne Française pour l'avancement des Sciences (ACFAS), Mai 1980.

PRESENTATIONS (SUITE)

Guillot, J.G.

Surveillance biologique des expositions aux solvants.

Association pour l'Hygiène Industrielle au Québec (AHIQ), Mars 1981.

Guillot, J.G. et Weber, J.P.

Evaluation biologique de l'exposition des travailleurs aux gaz et aux solvants par l'analyse de l'air expiré.

Congrès annuel de l'Association pour l'Hygiène Industrielle au Québec (AHIQ), Mai 1981.

UNIVERSITÉ LAVAL

Vu les conditions établies par le Conseil de l'Université pour l'obtention des grades universitaires:

Vu le rapport favorable des autorités compétentes attestant que

Jean-Guy Guillot

a rempli toutes les conditions prescrites pour l'obtention du Baccalauréat ès sciences;

En vertu des pouvoirs qu'elle détient, l'Université Laval lui confère le présent grade de

Baccalauréat ès sciences

(CHIMIE)

En foi de quoi, Nous, Recteur de l'Université Laval, avons signé le présent diplôme, revêtu du sceau de l'Université et de la signature du Secrétaire général.

Québec, le 30 juin 1975.

Le Secrétaire général

Le Recteur

951

UNIVERSITÉ LAVAL

Vu les conditions établies par le Conseil de l'Université pour l'obtention des grades universitaires;

Vu le rapport favorable des autorités compétentes attestant que

Jean-Guy Guillot

a rempli toutes les conditions prescrites pour l'obtention de la Maîtrise ès sciences;

En vertu des pouvoirs qu'elle détient, l'Université Laval lui confère le présent grade de

Maîtrise ès sciences
(CHIMIE)

En foi de quoi, Nous, Recteur de l'Université Laval, avons signé le présent diplôme, revêtu du sceau de l'Université et de la signature du Secrétaire général.

Québec, le 8 octobre 1977.

Le Secrétaire général
Louis-G. Robinson

Le Recteur
Jean-Guy Paquet

UNIVERSITÉ LAVAL

Vu les conditions établies par le Conseil de l'Université pour l'obtention des grades universitaires;

Vu le rapport favorable des autorités compétentes attestant que

Jean-Guy Guillot

a rempli toutes les conditions prescrites pour l'obtention de la Maîtrise ès sciences;

En vertu des pouvoirs qu'elle détient, l'Université Laval lui confère le présent grade de

Maîtrise ès sciences

(CHIMIE)

En foi de quoi, Nous, Recteur de l'Université Laval, avons signé le présent diplôme, revêtu du sceau de l'Université et de la signature du Secrétaire général.

Québec, le 8 octobre 1977.

Le Secrétaire général

Louis-G. Robinson

Le Recteur

Jean-Guy Paquet

CURICULUM VITAE

NOM: BELLES-ISLES PRENOM: MARTHE

ADRESSE: 636 Des Mélèzes-Nord app.3
Ste-Foy, P.Q., GLX-3C5

Date et lieu de naissance: 21 / 01 / 49 , Québec
Citoyenneté: Canadienne
Etat civil: Célibataire
No. ass. soc.: 219-307-121

ETUDES

A) Technologie Médicale
Faculté de Médecine
Université Laval, Québec
Année 1968

B) D.E.C. (sciences de la santé)
C.E.G.E.P. de Rimouski
(Cours de recyclage)
Année 1973

C) Baccalauréat ès sciences (biochimie)
Faculté des Sciences et de Génie
Université Laval, Québec
Année 1976

D) Candidate au Doctorat depuis 1976
Programme de Biochimie (Médecine)
Faculté de Médecine
Université Laval, Québec

Directeur de thèse: Docteur Michel Pagé, Ph.D.
Sujet de la thèse: Modèles expérimentaux d'immuno-chimiothérapie du cancer.

BOURSES:

Boursière du Conseil de la Recherche en Santé du Québec. (CRSQ)
Années académiques: 1976-1977
1977-1978
1978-1979
1979-1980

ASSOCIATIONS:

- A.C.T.L. (Association Canadienne des Technologistes Médicaux) depuis 1968 à 1980
- Ordre des Chimistes du Québec (membre à l'entraînement) 1977, 1978, 1979, 1980, membre actif 1981
- Société Canadienne de Biochimie (membre étudiant) 1978 , membre actif en 1981.

COMITES

- Membre du collège électoral,
  Université Laval, 1977
- Comité de discipline et d'appel
  Université Laval, 1977-1978
- Conseil de l'Ecole des Gradués
  Déléguée des Sciences de la Santé,
  Université Laval, 1977-1978

EXPERIENCE

PROFESSORALE

- Auxiliaire d'enseignement:

  COURS: Laboratoire de Biochimie I (BCM-10016)
  Université Laval, Québec

  SESSIONS: Automnes 1976, 1977, 1978
  Hiver 1977, 1978

- Professeur à la leçon:

  1. Cours pratiques en laboratoire médical
     section biochimie (Suppléance 12 heures)
     C.E.G.E.P. Ste-Foy, Québec
     Automne 1978
  2. Cours théoriques et pratiques
     Biochimie médicale II (58 heures)
     C.E.G.E.P. Ste-Foy, Québec
     Hiver 1979

PROFESSIONNELLE

- Technologiste médicale, R.T.
  Département de biochimie
  Hôpital St-Joseph de Rimouski
  Octobre 1968 à Août 1973
  Etés 1974, 1975, 1976

- Biochimiste
  Centre de Toxicologie du Québec
  Centre Hospitalier de l'Université Laval
  Québec
  Juillet 1980-

QUALIFICATIONS

Pendant plus de cinq ans j'ai travaillé en milieu hospitalier comme technologiste médicale au laboratoire de biochimie de l'Hôpital St-Joseph de Rimouski. J'y ai acquise une expérience technique très riche et une compréhension éclairée de l'implication des tests biochimiques couramment utilisés pour le diagnostic et le suivi de pathologies humaines.

Les études de baccalauréat ès sciences au département de biochimie de la Faculté des Sciences et de Génie de l'Université Laval m'ont appris les aspects chimiques et biologiques fondamentaux manquant à mes connaissances antérieures.

La recherche sous-jacente à l'obtention d'un doctorat en biochimie (médecine) a été effectuée sur une période de quatre années au Centre de recherche de l'Hôtel-Dieu de Québec sous la vigilante direction du docteur Michel Pagé.

Ces études en cancérologie portaient sur l'évaluation d'un modèle expérimental de traitement du cancer, l'immunochimiothérapie. Cette approche consiste à augmenter la sélectivité d'un médicament pour la tumeur visée et à en diminuer ainsi la toxicité pour les organes sains. Dans cette optique, l'agent chimiothérapeutique est conjugué à des anticorps hautement spécifiques dont l'antigène est localisé au niveau de la cellule tumorale.

Quatre volets distincts divisent ce travail:

1) Trouver une méthode physico-chimique d'isolement de l'antigène tumoral et produire chez l'animal un antisérum monospécifique dirigé contre cette substance;
2) établir une méthode de conjugaison drogue:anticorps rapide, simple, efficace et reproductible;
3) évaluer l'efficacité du produit immunochimiothérapeutique sur des cellules tumorales en culture;
4) évaluer l'efficacité de ce même produit sur des animaux porteurs de tumeurs.

Le projet a été entrepris de la base et m'a permis de retirer une expérience polyvalente qui couvre effectivement la grande majorité des techniques disponibles et utilisées en recherche médicale, tant au niveau de l'isolement et de la purifi-

cation de protéines qu'au niveau de l'immunologie et de l'histochimie, ainsi qu'au niveau de la culture de cellules et des manipulations exigées par la recherche chez l'animal (souris, cobayes, lapins).

J'ai donc retiré énormément de ces années passées au Centre de recherche de l'Hôtel-Dieu de Québec. Maintes opportunités m'ont été offertes et les listes des publications et communications font foi d'une activité de recherche soutenue.

Je crois avoir reçu une très bonne formation professionnelle en biochimie et désormais je m'appliquerai à la concrétiser et à l'améliorer par les postes que j'occuperai, que ce soit en recherche, en milieu clinique, dans l'enseignement ou ailleurs.

Marthe Belles-Isles
Québec, 4 décembre 1980

COMMUNICATIONS

1. PAGE M. et BELLES-ISLES M.
   Purification de l'alpha-foetoprotéine de souris par déplacement d'ampholytes.
   Club de Recherche Clinique du Québec, septembre 1977

2. PAGE M. et BELLES-ISLES M.
   Ampholyte Displacement Chromatography for the Preparation of alpha-Foetoprotein.
   9th International Symposium on Chromatography and Electrophoresis, Lake Gardia, Italia, May 1978

3. BELLES-ISLES M. et PAGE M.
   Purification de l'alpha-foetoprotéine de souris par déplacement d'ampholytes.
   ACFAS (Association Canadienne pour l'avancement des Sciences) Ottawa, Mai 1978

4. BELLES-ISLES M. et PAGE M.
   Activité cytotoxique de conjugués anti-AFP-Daunomycine sur des cellules d'hépatome in vitro.
   ACFAS (Association Canadienne pour l'avancement des Sciences) Ottawa, Mai 1978

5. BELLES-ISLES M. et PAGE M.
   Purification of Mouse AFP by Ampholyte Displacement Chromatography.
   CFBS (Canadian Federation of Biological Sciences), London, Ontario, June 1978

6. BELLES-ISLES M. et PAGE M.
Dosage radioimmunologique en phase solide de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA).
Club de Recherche Clinique du Québec, septembre 1978

7. BELLES-ISLES M., PAGE M. et GOLD P.
Growth Inhibition of Mouse Hepatoma Cells in vitro by Anti-AFP-Daunomycin Conjugates.
In: Proceedings of the AACR (American Association for Cancer Research), New-Orleans, U.S.A., May 1979

8. BELLES-ISLES M. et PAGE M.
A New Approach to Cancer Chemotherapy Using Selective Drug Carriers.
XIème Congrès International de Biochimie, Toronto, Ontario, Juillet 1979

9. BELLES-ISLES M. et PAGE M.
Targeting of Antimitotic Drugs Using Antibodies against AFP and CEA.
VIIth Meeting International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, Surrey, U.K., September 1979

10. BELLES-ISLES M. et PAGE M.
Immunochimiothérapie du cancer avec des conjugués drogue-anti-protéines oncofoetales.
ACFAS (Association Canadienne Française pour l'avancement des Sciences) Mai 1980.

11. PAGE M., BELLES-ISLES M.
First International Conference in Immuno-pharmacology, University of Brighton, Surrey, U.K., Août 1980.

12. EMOND, J.P., PAGE, M., BELLES-ISLES, M.
Daunomycin targeting to human colon carcinoma cells using drug-antiCEA conjugates.
CFBS (Canadian Federation of Biological Societies)
McGill, Montreal, Juin 1981.

PUBLICATIONS

1. BELLES-ISLES, M., PAGE, M., TALBOT, J., LOISELLE, J.M., Evaluation of a New Radioimmunoassay for Carcinoembryonic Antigen, Clinical Chemistry 24, 727, 1978.

2. PAGE, M., BELLES-ISLES, M., Purification of Mouse AFP by Ampholyte Displacement Chromatography, Canadian Journal of Biochemistry 56 (9), 853, 1978.

3. PAGE, M., BELLES-ISLES, M., Ampholyte Displacement Chromatography for the Purification of Alpha-Foeto-Protein. In: Recent Developments in Chromatography and Electrophoresis, Elsevier Scient. Publishing Co., Amsterdam, 1, 285, 1979.

4. BELLES-ISLES, M., PAGE, M., In Vitro Activity of Daunomycin-Anti-Alphafoetoprotein Conjugates on AFP Producing Cells, Cancer Immunology and Immunotherapy (soumis pour publication Octobre 1979). Accepté août 1980.

5. BELLES-ISLES, M., PAGE, M., In Vitro Activity of Daunomycin-Anti-Alphafoetoprotein Conjugates on Mouse Hepatoma Cells, Br. J. Cancer 41 (5), 841, 1980.

6. BELLES-ISLES, M., PAGE, M., Anti-Oncofoetal Proteins for Targeting Cytotoxic Drugs, Int. J. Immunopharmaco., Vol. 3, 97, 1981.

[Reprinted from CLINICAL CHEMISTRY, 24, 727 (1978).]
Copyright 1978 by the American Association of Clinical Chemists and reprinted by permission of the copyright owner.

Evaluation of a New Radioimmunoassay for Carcinoembryonic Antigen

To the Editor:

A new radioimmunoassay system produced by Dainabot Radioisotope Laboratory in Japan was recently made available to us by Abbott Laboratories in Montreal. We compared results by this assay with those by the currently used CEA-Roche assay (Roche Diagnostics). CEA is not a cancer-specific antigen, but it is generally regarded as a cancer-related antigen (*1*); it is also generally recognized that its measurement in plasma may be used to monitor cancer patients during therapy (*2*).

The CEA-RIA kit offered by Abbott Laboratories is a solid-phase radioimmunoassay based on the work reported by Hirai and Nishi (*3, 4*). After a 1:1 dilution, 0.5 ml of the patient's serum is heated at 85 ± 5 °C for 10 min; the antigen is present in the supernatant fluid obtained after centrifugation at 2000 × *g*, a 100-µl portion of which is added in duplicate to wells of a microassay plate. A filter-paper disk coated with goat anti-CEA is placed into each well. The same procedure is repeated with prediluted standards and a control sample included in the kit. The plate is agitated at room temperature for 4 to 6 h and the fluid is aspirated. After the paper disk is washed with physiological saline, 100 µl of ^{125}I-labeled anti-CEA is added to all wells and the plate is agitated for at least 16 h at room temperature. After being washed with saline, the disks are transferred to properly labeled test tubes and the radioactivity is counted.

Using this system, we obtained an intra-assay standard deviation of 0.36 µg/liter, a mean serum CEA value of 3.85 µg/liter (n = 10), and a CV of 9.3%. Inter-assay determinations performed with the control sample included in the kit (CEA, 4 to 6 µg/liter) gave a mean of 4.45 µg/liter, with a deviation of 0.38 µg/liter, which corresponds to a coefficient of variation of 8.5% for n = 6.

Because clinicians were already used to CEA values obtained by the Roche CEA assay, we measured CEA in sera of 94 patients by both assays. Because the Roche assay gives a plateau for values exceeding 20 µg/liter (the evaluated assay gave a near-linear relationship for values varying from 0 to 100 µg/liter), patients' sera with values greater than 20 µg/liter were excluded. The means were 4.24 (Roche) and 5.97 (Abbott) µg/liter. The correlation coefficient was 0.70 and $P < 0.001$. When 17 sera were measured with the CEA-Abbott method in two different laboratories, a correlation of 0.98 ($P < 0.001$) was obtained between the two sets of CEA values. (Abbott RIA values were multiplied by 2, to correct for dilution.)

In general, we find the values obtained with either assay to be comparable, but for values exceeding 15 µg/liter the Abbott CEA assay gives a higher value than that obtained with the Roche CEA assay because the latter gives a nearly flat curve in this region. The new test requires about 3 h of technician time as compared to 8 h with the Roche assay, but the total time required for the assay is the same because of the longer incubation required in the solid-phase assay. In addition, the Abbott CEA test offers the advantage of eliminating dialysis and errors due to fluctuation in pH and ionic strength, which are the main drawbacks of the Roche CEA assay.

References

1. Costanza, M. E., Das, S., Nathanson, L., et al., Carcinoembryonic antigen. *Cancer* 33, 583 (1974).

2. Holyoke, D., Reynoso, G., and Chu, T. M., Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with carcinoma of the digestive tract. *Ann. Surg.* 176, 559 (1972).

3. Nishi, S., and Hirai, H., A new radioimmunoassay of α-fetoprotein and carcinoembryonic antigen. *Protides Biol. Fluids Proc. Colloq.* 23, 303 (1975).

4. Hirai, H., and Nishi, S., Clinical evaluation of serum CEA levels. *Protides Biol. Fluids Proc. Colloq.* 24, 621 (1976).

M. Belles-Isles
M. Pagé
J. Talbot
J. M. Loiselle

Centre de Recherches et Service de Biochimie
Hôtel-Dieu de Québec
11 Côte du Palais, Québec, P.Q.
Canada, G1R 2J6

Reprinted from

Canadian Journal of Biochemistry

Réimpression du

Journal canadien de biochimie

Purification of mouse α-foetoprotein by ampholyte displacement chromatography

M. PAGÉ AND M. BELLES-ISLES

Volume 56 • Number 9 • 1978

Pages 853–856

National Research Council Canada

Conseil national de recherches Canada

Purification of mouse α-foetoprotein by ampholyte displacement chromatography

M. PAGÉ AND M. BELLES-ISLES

Centre de Recherches, Hôtel-Dieu de Québec, 11 Côte du Palais, Québec (Qué.) Canada G1R 2J6

et

Département de Biochimie, Université Laval, Montréal (Qué.) Canada

Received August 29, 1977

Revised March 6, 1978

Pagé, M. & Belles-Isles, M. (1978) Purification of mouse α-foetoprotein by ampholyte displacement chromatography. *Can. J. Biochem.* *56*, 853–856

Mouse α-foetoprotein (αFP) was isolated from H_4 hepatoma tissue using Con A - Sepharose salt gradient ion exchange chromatography and ampholyte displacement chromatography, the latter being a new method for a sharp separation of proteins based on their different isoelectric point. The purity of the αFP was demonstrated by (*i*) the absence of contaminant on sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoretic gels, (*ii*) Ouchterlony's immunodiffusion against monospecific antimouse αFP and the absence of precipitation against a polyvalent antinormal mouse serum, (*iii*) the production of a monospecific antiserum in a rabbit after injection of the purified antigen, and (*iv*) immunological unreactivity of the produced antiserum against normal hepatic tissue.

Pagé, M. & Belles-Isles, M. (1978) Purification of mouse α-foetoprotein by ampholyte displacement chromatography. *Can. J. Biochem.* *56*, 853–856

L'α-foetoprotéine (αFP) de souris a été isolée d'hépatome H_4 par chromatographie sur Con A - Sépharose, sur échangeur d'ions et par déplacement d'ampholytes, cette dernière étape étant une méthode nouvelle pour la séparation des protéines selon leur point isoélectrique et leur affinité pour l'échangeur d'ions. La pureté de l'αFP isolée a été démontrée par (*i*) l'absence de contaminant sur gel de polyacrylamide en présence de dodécyl sulfate de sodium, (*ii*) immunodiffusion d'Ouchterlony contre un anti-αFP de souris monospécifique et par l'absence de precipitation contre un sérum multivalent contre le sérum de souris normale, (*iii*) production chez le lapin d'un antisérum monospécifique par injection de l'antigène purifié, (*iv*) absence de précipitation de l'antisérum contre un extrait de tissu hépatique normal.

Introduction

αFP is a normal constituent of foetal serum and amniotic fluid of many species and its synthesis may be observed following hepatectomy or in primary liver carcinoma and teratoma. The usual methods for its purification are generally based on immunoprecipitation or immunoadsorption as previously described by Nishi (1) and Hirai *et al.* (2). These methods present major disadvantages such as the preparation of immunoadsorbents and the elution of the antigen using conditions which could affect the structure of the eluted protein.

The present report describes the isolation of αFP from mouse H_4 hepatoma by a physicochemical method involving a coarse separation of the glycoprotein on a Con A - Sepharose column as we have previously described (3), an ion exchange chromatography on DEAE-Sepharose C1-6B, and a very fine separation by ampholyte displacement chromatography based on the technique of Leaback and Robinson (4) in which proteins are displaced from an ion exchange adsorbent using a mixture of amphoteric substances of closely related isoelectric points.

ABBREVIATIONS: SDS, sodium dodecyl sulphate; PAGE, polyacrylamide gel electrophoresis; αFP, α-foetoprotein; BSA, bovine serum albumin.

Materials and Methods

Purification of αFP

Forty-three grams of H_4 hepatoma tissue (from 12 tumor masses) were homogenized in 5 volumes of 3 *M* KCl, centrifuged 30 min at 12 000 × *g*, and the supernatant was passed through a Millipore AP prefilter. The filtrate was applied on a (2.5 × 40 cm) Con A - Sepharose column (Pharmacia Fine Chemicals) preequilibrated with 0.1 *M* acetate buffer at pH 6.0 containing $MnCl_2$ (0.001 *M*), $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (0.001 *M*), and NaCl (0.2 *M*). The adsorbed material was then eluted with a 0.2% α-methylglucoside solution in water. The tubes containing αFP were pooled and concentrated as described by Flodin *et al.* (5). This preparation was then applied on a DEAE-Sepharose C1-6B column (Pharmacia Fine Chemicals) 1.6 × 40 cm equilibrated with 0.025 *M* ammonium acetate buffer at pH 6.25 and eluted with a linear sodium chloride gradient (0.0–0.3 *M*) in the same buffer. Finally, the αFP positive tubes were pooled and dialysed against 0.025 *M* ammonium acetate buffer at pH 6.25 before the application on another DEAE-Sepharose C1-6B column (0.9 × 15 cm) in the same buffer. The elution was then performed as described in the legend to Fig. 2 and 1-ml fractions were collected at a flow rate of 7.5 ml/h.

Production of Anti-αFP Antiserum

Rabbits were injected intradermally at multiple sites on the back once a week for 3 weeks with 50 μg of pure αFP mixed with an equal volume of complete Freund's adjuvant. At various periods, rabbits were bled and the antiserum was tested by Ouchterlony's immunodiffusion and immunoelectrophoresis against normal and hepatoma-bearing mice sera.

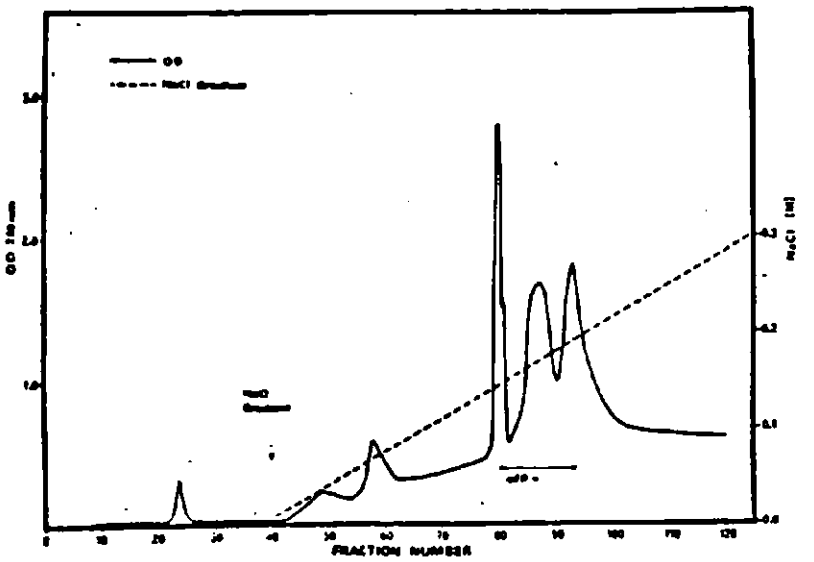


FIG. 1. DEAE-Sepharose C1-6B chromatography of glycoproteins isolated with Con A-Sepharose. A column (1.6 × 40 cm) was prepared using 0.025 *M* ammonium acetate buffer at pH 6.25. A linear NaCl gradient was applied to the column at fraction 40. Three-millilitre fractions were collected at a flow rate of 10 ml/cm² per hour. The arrow indicates fractions which contain αFP.

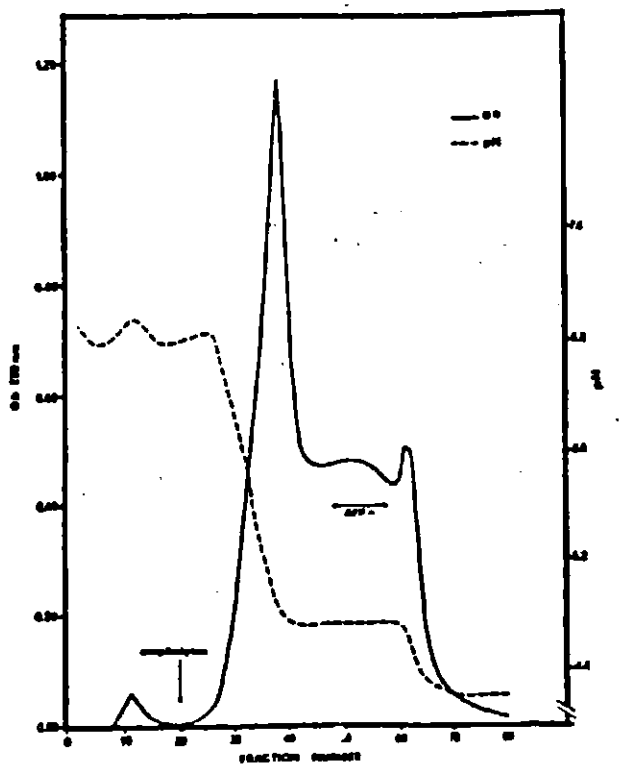


FIG. 2. Ampholyte displacement chromatography of αFP on DEAE-Sepharose C1-6B. A column (0.9 × 15 cm) was prepared in 0.025 *M* ammonium acetate buffer at pH 6.25. After application of the sample, the column was washed with 3 volumes of the initial buffer; 30 ml of a 3% solution (w/v) of ampholytes in water was then applied (450 mg each of LKB Ampholine pH 4–6 and pH 3.5–5.0). One-millilitre fractions were then collected at a flow rate of 12 ml/cm² per hour. At fraction No. 60, elution was completed with water at the same flow rate.

SDS–PAGE

PAGE was performed on 5% gels containing SDS according to Jovin et al. (6).

Protein Determination

Proteins were measured with the Lowry method using BSA as a standard (7).

Results

Purification of αFP

Glycoproteins (36.5 mg) from the tumor extract were eluted from the Con A-Sepharose column using 0.2% α-methylglucoside as we have already described (3). Figure 1 shows the elution pattern of the αFP from a DEAE-Sepharose C1-6B column with a linear gradient from 0.0 to 0.3 *M* NaCl. αFP was determined in each fraction by double immunodiffusion. Proteins recovered in the αFP positive peak (16 mg) were finally separated by ampholyte displacement chromatography as shown in Fig. 2. αFP (2 mg) was present in fractions with a pH varying from 4.73 to 4.74.

A single band was obtained on SDS–PAGE as shown on Fig. 3. Immunological criteria to evaluate the purity of αFP showed a line of identity with αFP from other sources and we could not detect any protein contaminant from normal mouse serum (Fig. 4).

Production of Monospecific Antiserum

The purity of the protein was further established by the production of a monospecific antiserum from a rabbit immunized with αFP obtained by the above method. The antiserum was also found to be unreactive against low to high concentrations of normal hepatic tissue extract and normal mouse serum (Fig. 4).

Discussion

Rodent αFP has been isolated mostly by the immunological method described by Hirai et al. (2).

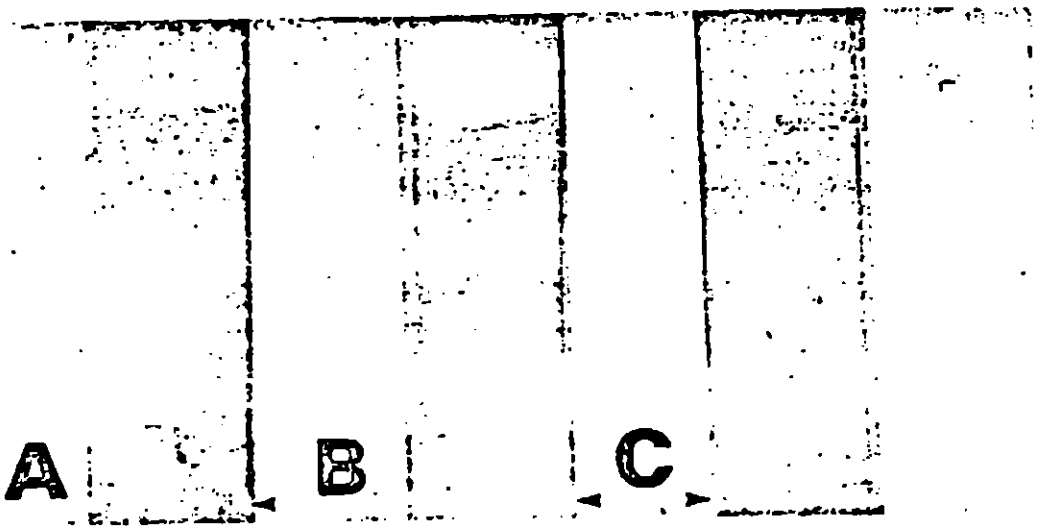


FIG. 3. SDS–PAGE containing each 25 μg of (A) BSA, (B) BSA and the purified αFP, and (C) αFP purified by the above method.

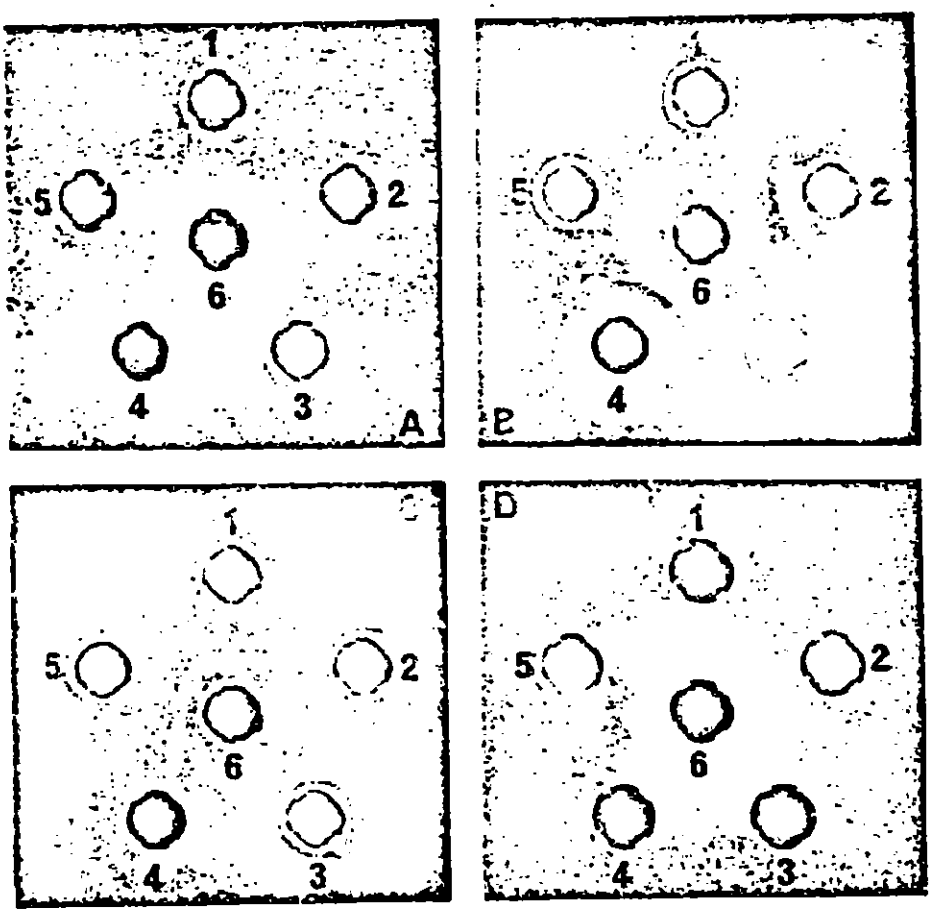


FIG. 4. Ouchterlony's immunodiffusion. (A and C) Central wells contain sheep antimouse αFP antiserum in (A) and rabbit antimouse αFP antiserum in (C). Other wells contain (1) αFP purified by the above method in (A) and serum of hepatoma-bearing mouse in (C); (2) mouse amniotic fluid; (3) normal hepatic tissue extract; (4) normal mouse serum; (5) hepatoma H_4 tissue extract. (B) Central well contains sheep antitotal normal mouse serum; other wells contain (1) αFP purified by the above method, (2) hepatoma-bearing mouse serum, (3) normal hepatic tissue extract, (4) normal mouse serum, (5) hepatoma H_4 tissue extract. (D) Central well contains rabbit antimouse αFP antiserum; wells (1) to (4) contain normal liver tissue extract serially diluted from 1 to 1:8 and well (5) contains hepatoma H_4 tissue extract.

Physicochemical methods for the isolation of rodent αFP from pooled amniotic fluid or tumors are often tedious because of the many steps required to get rid of albumin and other trace contaminants. The method described above takes into account the glycoprotein nature of αFP for its binding to Con A - Sepharose (3) and used the high resolving power of ampholyte displacement chromatography. The precise physicochemical reason for the effectiveness of this technique is uncertain, but it seems likely that it depends upon a very effective competition of amphoteric substances for sites on the anion adsorbent. This new technique which has some similarities with isoelectrofocusing is simpler since it does not require the establishment of a pH gradient within a sucrose gradient as required in column electrofocusing. Moreover, it is economical, since small columns may be used in the final steps of purification thus requiring less ampholytes.

Pure αFP was obtained by this simple three step procedure as demonstrated by immunological criteria and SDS–PAGE.

Acknowledgements

This work was supported by the National Cancer Institute of Canada and the Medical Research Council of Canada. It was also made possible through a research studentship from the Conseil de la Recherche en Santé du Québec to one of us (M.B.-I.).

1. Nishi, S. (1970) *Cancer Res. 30*, 2507–2513
2. Hirai, H., Nishi, S., Watabe, H. & Tsukada, Y. (1973) *Gann Monogr. 14*, 19–33
3. Pagé, M. (1973) *Can. J. Biochem. 51*, 1213–1215
4. Leaback, D. H. & Robinson, H. K. (1975) *Biochem. Biophys. Res. Commun. 67*, 248–254
5. Flodin, P., Gelotte, B & Porath, J. (1960) *Nature (London) 188*, 493–494
6. Jovin, T., Chrambach, A. & Naughton, M. A. (1964) *Anal. Biochem. 9*, 351–369
7. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J. (1951) *J. Biol. Chem. 193*, 265–269

Reprinted from *Recent Developments in Chromatography and Electrophoresis*
edited by A. Frigerio and L. Renoz
© 1979, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam — Printed in The Netherlands

AMPHOLYTE DISPLACEMENT CHROMATOGRAPHY FOR THE PREPARATION OF ALPHAFOETOPROTEIN

M. PAGE' and M. BELLES-ISLES
Département de Biochimie, Université Laval, Québec (Canada)

INTRODUCTION

Alpha-foetoprotein is a normal constituent of foetal serum and amniotic fluid of many species and its synthesis may be observed following hepatectomy or in primary liver carcinoma and teratoma. The usual methods for its purification are generally based on immunoprecipitation or immunoadsorption as previously described by Nishi (ref. 1) and Hirai (ref. 2). These methods present major disadvantages such as the preparation of immunoadsorbents and the elution of the antigen using conditions which could affect the structure of the eluted protein.

The present report describes the isolation of AFP from mouse H_4 hepatoma by a physicochemical method involving a coarse separation of the glycoprotein on a Con A-Sepharose column as we have previously described (ref. 3), an ion exchange chromatography on DEAE-Sepharose Cl-6B, and a very fine separation by ampholyte displacement chromatography based on the technique of Leaback (ref. 4) in which proteins are displaced from an ion exchange adsorbent using a mixture of amphoteric substances of closely related isoelectric points.

MATERIALS AND METHODS

Purification of alpha-foetoprotein

Forty-three grams of H_4 hepatoma tissue (from 12 tumor masses) were homogenized in five volumes of 3M KCl, centrifuged 30 minutes at 12,000 xg and the supernatant was passed through a Millipore AP prefilter. The filtrate was applied on a (2.5 X 40 cm) Concanavalin A-Sepharose column (Pharmacia Fine Chemicals) preequilibrated with 0.1 M acetate buffer at pH 6.0 containing $MnCl_2$ (0.001M), $CaCl_2.2H_2O$ (0.001M), NaCl (0.2M). The absorbed material was then eluted with a 0.2% alpha-methylglucoside solution in water. The tubes containing alpha-foetoprotein were pooled and concentrated as described by Flodin et al. (ref. 5). This preparation was then applied on a DEAE-Sepharose Cl-6B column (Pharmacia Fine Chemicals) 1.6 X 40 cm equilibrated with 0.025 M ammonium acetate buffer at pH 6.25 and eluted with a linear sodium chloride gradient (0.0-0.3M) in the same buffer. Finally, the AFP positive tubes were pooled and dialysed against 0.025 M ammonium acetate buffer at pH 6.25 before the application on another DEAE-Sepharose Cl-6B column (0.9 X

15 cm) in the same buffer. The elution was then performed as described in the legend of figure 2 and 1 ml fractions were collected at a flow rate of 7.5 ml/hour

Production of anti-AFP antiserum

Rabbits were injected intradermally at multiple sites on the back once a week for three weeks with 50 ug or pure AFP mixed with an equal volume of complete Freund's adjuvant. At various periods rabbits were bled and the antiserum was tested by Ouchterlony's immunodiffusion and immuno-electrophoresis against normal and hepatoma bearing mice sera.

SDS-PAGE

Polyacrylamide gel electrophoresis was performed on 5% gels containing SDS according to Jovin et al. (ref. 6).

Protein determination

Proteins were measured with the Lowry method using bovine serum albumin as a standard (ref. 7).

RESULTS

Purification of alpha-foetoprotein

Glycoproteins (36.5 mg) from the tumor extract were eluted from the Con A-Sepharose column using 0.2% alpha-methylglucoside as we have already described (ref. 3). Fig. 1 shows the elution pattern of the AFP from a DEAE-Sepharose Cl-6B column with a linear gradient from 0.0-0.3 M NaCl. Alpha-foetoprotein was determined in each fraction by double immunodiffusion. Proteins recovered in the AFP positive peak (16 mg) were finally separated by ampholyte displacement chromatography as shown in Fig. 2. Alpha-foetoprotein (2 mg) was present in fractions with a pH varying from 4.73-4.74.

A single band was obtained on SDS-polyacrylamide gel electrophoresis as shown on Fig. 3. Immunological criteria to evaluate the purity of alpha-foetoprotein showed a line of identity with AFP from other sources and we could not detect any protein contaminant from normal mouse serum (Fig. 4).

Production of monospecific antiserum

The purity of the protein was further established by the production of a monospecific antiserum from a rabbit immunized with AFP obtained by the above method. The antiserum was also found to be unreactive against low to high concentrations of normal hepatic tissue extract and normal mouse serum (Fig. 4).

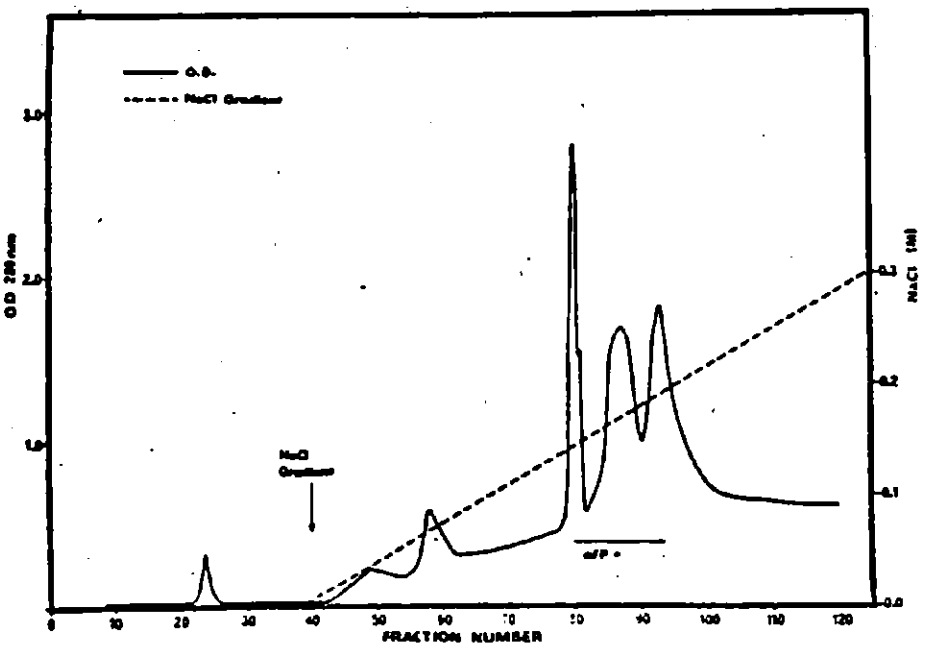


Fig. 1. DEAE-Sepharose Cl-6B chromatography of glycoproteins isolated with concanavalin A-Sepharose. A column (1.6 X 40 cm) was prepared using 0.025 M ammonium acetate buffer at pH 6.25. A linear NaCl gradient was applied to the column at fraction 40. Three ml fractions were collected at a flow rate of 10 ml/cm^2/hr. The arrow indicates fractions which contain alpha-foetoprotein.

DISCUSSION

Rodents alpha-foetoprotein has been isolated mostly by the immunological method described by Watabe and Nishi (ref. 2). Physicochemical methods for the isolation of rodent AFP from pooled amniotic fluid or tumors are often tedious because of the many steps required to get rid of albumin and other trace contaminants. The method described above takes into account the glycoprotein nature of AFP for its binding to Con A-Sepharose (ref. 3), and used the high resolving power of ampholyte displacement chromatography. The precise physico-chemical reason for the effectiveness of this technique is uncertain, but it seems likely that it depends upon a very effective competition of amphoteric substances for sites on the anion adsorbent. This new technique which has some similarities with isoelectrofocusing is simpler since it does not require the establishment of a pH gradient within a sucrose gradient as required in column electrofocusing. Moreover, it is economical, since small columns may be used in the final steps of purification thus requiring less ampholytes.

Pure alpha-foetoprotein was obtained by this simple three step procedure as

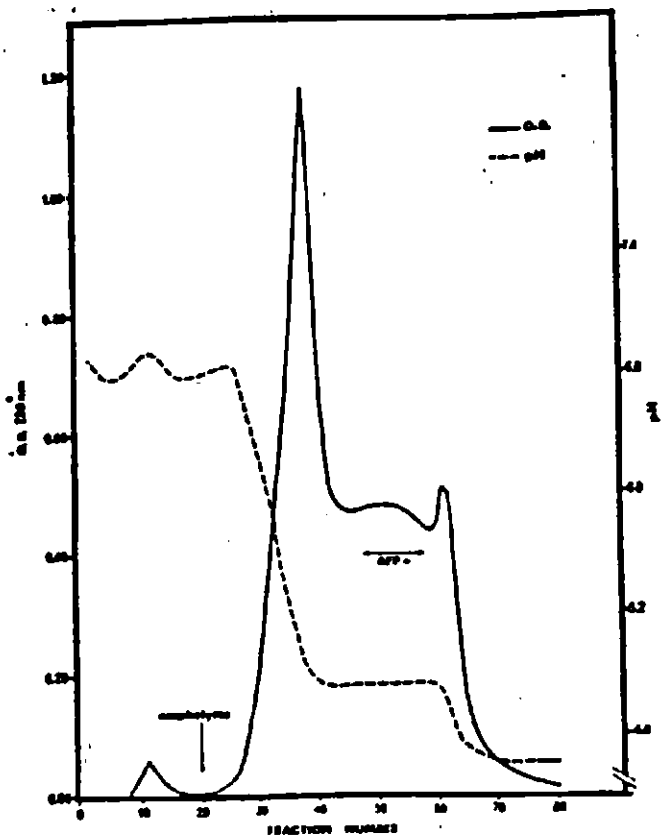


Fig. 2. Ampholyte displacement chromatography of alpha-foetoprotein on DEAE--Sepharose Cl-6B. A column (0.9 X 15 cm) was prepared in 0.025 M ammonium acetate buffer at pH 6.25. After application of the sample, the column was washed with three volumes of the initial buffer; thirty ml of a 3% solution (w/v) of ampholytes in water was then applied (450 mg each of LKB Ampholine pH 4-6 and pH 3.5-5.0). One ml fractions were then collected at a flow rate of 12 ml/cm^2/hr. At fraction No 60 elution was completed with water at the same flow rate.

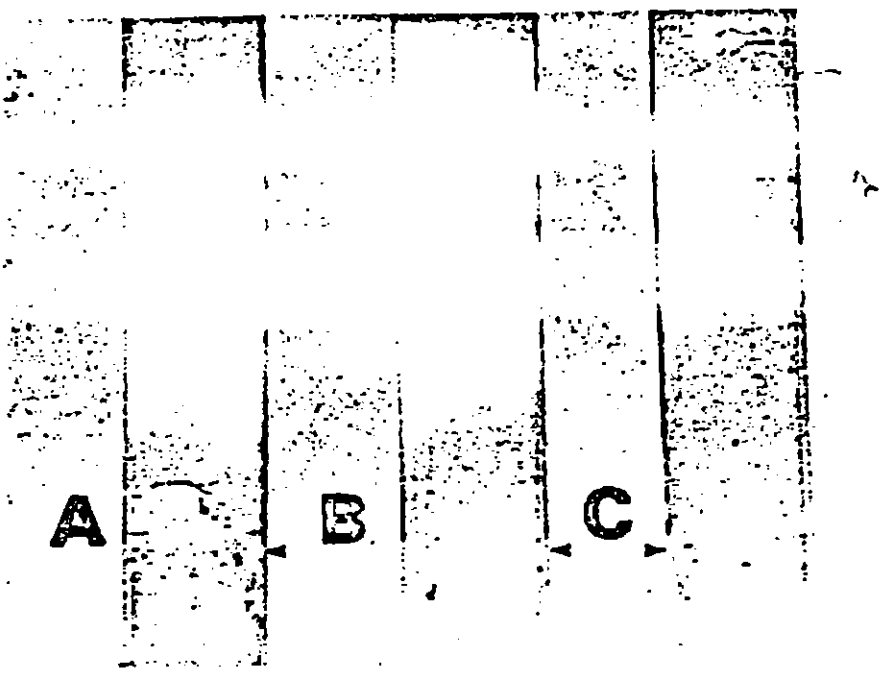


Fig. 3. SDS-PAgels containing each 25 ug of A) bovine serum albumin (BSA), B) BSA and the purified AFP, C) AFP purified by the above method.

demonstrated by immunological criteria and SDS-PAgel electrophoresis.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the National Cancer Institute of Canada and the Medical Council Research of Canada. It was also made possible through a research studentship from the Conseil de la Recherche en Santé du Québec to one of us (M.B.-I.).

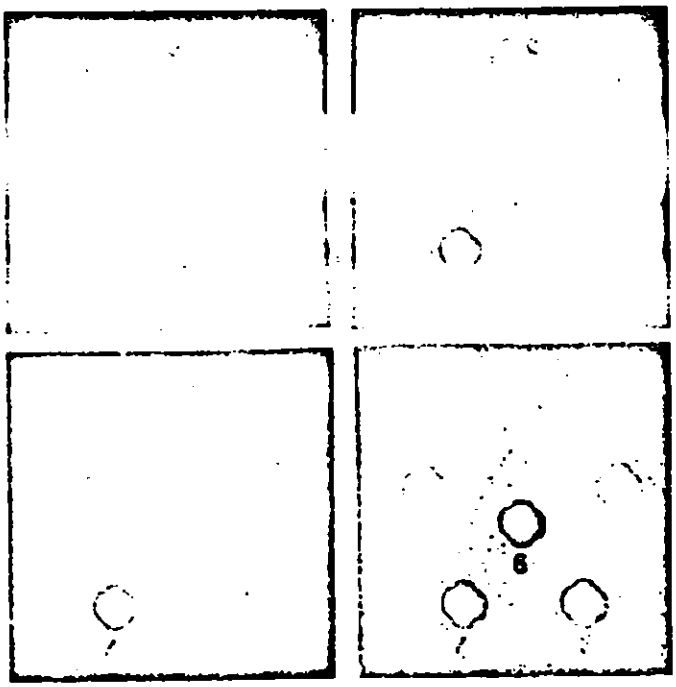


Fig. 4. Ouchterlony's immunodiffusion. A and C: Central wells contain sheep anti-mouse alphaFP antiserum in A and rabbit anti-mouse AFP antiserum in C. Other wells contain (1) AFP purified by the above method in A and serum of hepatoma bearing mouse in C; (2) mouse amniotic fluid; (3) normal hepatic tissue extract; (4) normal mouse serum; (5) hepatoma H_4 tissue extract. B: Central wells contain sheep anti-total normal mouse serum; in wells (1) AFP purified by the above method. (2) hepatoma bearing mouse serum, (3) normal hepatic tissue extract, (4) normal mouse serum, (5) hepatoma H_4 tissue extract. D: Central well contains rabbits anti-mouse AFP antiserum; wells (1) to (4) contain normal liver hepatoma H_4 tissue extract.

REFERENCES

1 S. Nishi, Cancer Res., 30(1970)2507.
2 H. Hirai, S. Nishi, H. Watabe and Y. Tsukada, Gann Monograph on Cancer Research, 14(1973)19.
3 M. Pagé, Can. J. Biochem., 51(1973)1212.
4 D.H. Leaback and H.K. Robinson, Biochem. Biophys. Res. Commun., 67(1975)248.
5 P. Flodin, B. Gelotte and J. Porath, Nature, 188(1960)493.
6 T. Jovin, A. Chambach and M.A. Naughton, Anal. Biochem., 9(1964)351.
7 O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr and R.J. Randall, J. Biol. Chem., 193 (1951)265.

Br. J. Cancer (1980) 41, 841

Short Communication

IN VITRO ACTIVITY OF DAUNOMYCIN–ANTI-ALPHAFOETOPROTEIN CONJUGATE ON MOUSE HEPATOMA CELLS

M. BELLES-ISLES AND M. PAGÉ

From the Laboratoire de Cancérologie, Hôtel-Dieu de Québec, 11, Côte du Palais, Québec, P.Q., Canada G1R 2J6

Received 20 December 1979 Accepted 10 January 1980

CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS currently used for antitumour therapy are selected for their toxicity towards rapidly proliferating cells. Most of them cause undesirable systemic effects such as cardiac or renal toxicity, marrow aplasia, alopecia, nausea and vomiting. During the last few years many authors have tried to eliminate these side effects by increasing the availability of the drug to the tumour site. Enzymes, radioisotopes, DNA, toxins, various macromolecules, and antibodies against fibrin or against tumour-specific surface antigens were bound to drugs in an attempt to increase the selectivity of the chemotherapeutic agents, or to decrease their toxic effects on normal cells (Rubens, 1974; Gregoriadis, 1977).

The targeting of drugs to the tumour by antibodies to surface antigens may have considerable implications by increasing the therapeutic index. This approach, although promising in an animal system, could hardly be used for human treatment, since it would require antibodies raised against each patient's tumour extract, followed by exhaustive absorptions with normal human tissues. On the other hand, human tumours often produce oncofoetal proteins such as carcinoembryonic antigen and alphafoetoprotein which are expressed in a wide variety of tumours, and are also used as markers in the follow-up of patients (Gold & Freedman, 1965; Sell & Becker, 1978). Antibodies against these oncofoetal antigens might be good candidates as carriers of chemotherapeutic agents to the cancer cells producing oncofoetal markers.

Our study is an *in vitro* evaluation of the efficiency of this new approach of immunochemotherapy. We have used the anthracycline Daunomycin (Rhone-Poulenc) covalently bound to anti-alphafoetoprotein (anti-AFP) immunoglobulins as specific carriers to the BW-7756 mouse hepatoma cells producing AFP. Binding was performed in the presence of glutaraldehyde, and the protein fraction was subsequently separated from the free drug by chromatography on Sephadex G-25 (Pharmacia Fine Chemicals) (Hurwitz *et al.*, 1975). The binding ratio used in the experiments was about 4 mol of drug per mol of protein, and the concentration of drug was 0·5 μg/ml of culture medium.

Fig. 1 shows that when 3×10^3 hepatoma cells are incubated with the conjugate for short periods of time, washed and reincubated in fresh culture medium for a long-term culture, they lose their ability to proliferate and form colonies. This drastic effect is observed with the conjugate within 6 h as compared to a 1-day incubation to obtain the same effect with the drug alone or with the physical mixture of the drug and the antibody. This points to the specificity of the conjugate and its rapid adherence on to the cells.

Fig. 2 presents the dose–response relationships obtained with the BW hepatoma cells treated respectively with 0, 0·1, 0·5 and 1·0 μg of Daunomycin/ml culture medium. A slight synergistic effect was

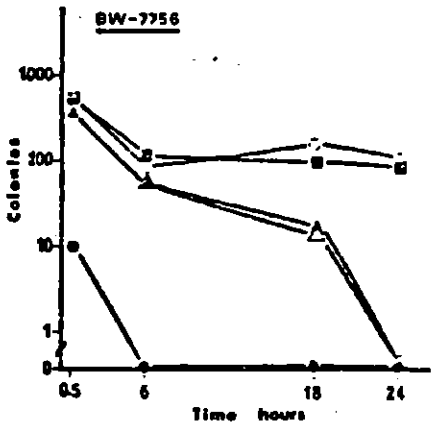


FIG. 1.—Antimitotic activity. 3×10^3 BW-7756 cells were treated for short incubation periods, washed and reincubated for 5 days in fresh culture medium. ■, Ab, anti-AFP antibody; ▲, D, daunomycin; ●, D–Ab, conjugate. ○, Control; △, D+Ab.

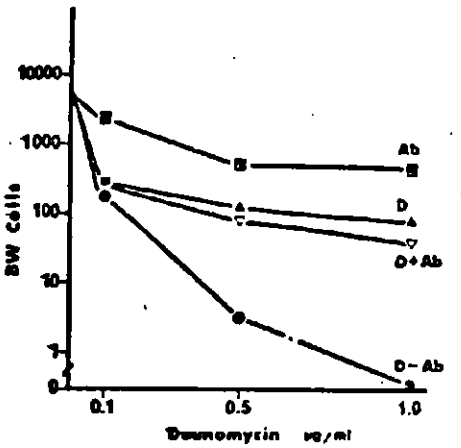


FIG. 2.—Dose-response relationship. 2×10^3 cells were treated with increasing concentration of Daunomycin free (D), covalently bound (D–Ab) or mixed (D+Ab) to anti-AFP immunoglobulins.

seen with the physical mixture of the drug and the antibody. For any concentration of drug used, the greatest cell killing was found with the use of the Daunomycin–anti-AFP conjugate.

The Table shows that, when compared to a nonspecific macromolecule (bovine serum albumin) used as a carrier for the drug, the specific antibody–Daunomycin conjugate was a significantly more effective inhibitor of colony formation and [^{3}H]TdR incorporation, thus showing the specificity of the system.

TABLE.—*Effects of Daunomycin, free or covalently bound to albumin or anti-AFP antibody on BW-7756 mouse hepatoma cells*

Treatment	% Inhibition of Colony formation	% Inhibition of [^{3}H]-TdR incorporation
Anti-AFP	0	0
(Anti-AFP + Dauno)	74	N.D.*
(Anti-AFP–Dauno) conjugate	80	58
Dauno	62	21
(Albumin + Dauno)	57	N.D.
(Albumin–Dauno) conjugate	18	4
Albumin	0	0

* N.D.: Not determined.

Our results indicate that Daunomycin covalently bound to specific anti-oncofoetal protein antibodies presents a superior antitumour activity relative to the free drug, the free antibody, the mixture of both agents or to a nonspecific macromolecule as the carrier for the chemotherapeutic agent. Such an increased cell killing with the specific conjugate in these *in vitro* experiments was unexpected. Our results also suggest that the synergistic effect of the physical mixture of the 2 substances is not the unique process involved. The complete mechanism is still unknown.

However, this new approach offers a potential clinical application, since the specificity of the conjugates for the tumour cells may reduce the systemic toxicity of the chemotherapeutic agents. This is being tested *in vivo* on tumour-bearing animals.

REFERENCES

GOLD, P. & FREEDMAN, S. O. (1965) Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.*, **121**, 439.

GREGORIADIS, G. (1977) Targeting of drugs. *Nature*, **265**, 407.

HURWITZ, E., LEVY, R., MARON, R., ARNON, R. & SELA, M. (1975) The covalent binding of daunomycin and adriamycin to antibodies with retention of both drug and antibody activities. *Cancer Res.*, **35**, 1175.

RUBENS, R. D. (1974) Antibodies as carriers of anticancer agents. *Lancet*, i, 498.

SELL, S. & BECKER, F. F. (1978) Alphafoetoprotein. *J. Natl Cancer Inst.*, **60**, 19.

Int. J. Immunopharmac., Vol. 3, pp. 97-102
Pergamon Press Ltd. 1981. Printed in Great Britain.

0192-0561/81/0101-0097 $02.00/0

ANTI-ONCOFOETAL PROTEINS FOR TARGETING CYTOTOXIC DRUGS

M. BELLES-ISLES and M. PAGÉ

Laboratoire de Cancérologie, Hôtel-Dieu de Québec, 11, Côte du Palais, Québec, P.Q. Canada, G1R 2J6

(*Received* 27 *February* 1980 *and in final form* 30 *August* 1980)

Abstract—A new approach in the immunochemotherapy of human colon carcinoma using a daunomycin–anticarcinoembryonic antigen–antibody conjugate against human colon carcinoma cells producing carcinoembryonic antigen (CEA) is reported. The use of the conjugate was found superior to the use of the free drug, the free antibody or the physical mixture of both agents. The LD50 for the drug–antibody conjugate for these cells was 16 times lower than that obtained using the free drug alone. This activity was not observed when non-CEA producing cells were incubated with the conjugate.

Many attempts have been made in the last few years to increase the selectivity of chemotherapeutic agents by binding to antibodies, DNA, dextran and concanavalin A. Antibodies against fibrin or against tumor specific surface antigens (TSSA) have also been used with some success (Ghose, Path & Nigam, 1972a; Ghose, Norvell, Guclu & MacDonald, 1975; Lee, Berczi, Fugimoto & Sehon, 1978). On theoretical grounds antibodies covalently bound to drugs should be good examples of more selective antitumor agents having reduced potential for undesirable side effects such as cardiotoxicity, renal toxicity and bone marrow dysplasia. Antibodies against tumor associated antigens have already been used mostly in animal models, but their use in human tumor treatment is limited since no human tumor specific surface antigen has been isolated and purified. The complexity of such a system would limit its clinical usefulness. However, human tumors often produce cancer related oncofoetal proteins which are being widely investigated and used as tumor markers (Gold & Freedman, 1965; Sell & Becker, 1978). Antibodies against those proteins have already been used with success by Goldenberg *et al.* in the radioimmunodetection of cancer (Goldenberg, Deland, Kim, Bennett, Primus, Van Nagall, Estes, DeSimone & Rayburn, 1978). We think that these antibodies might be good candidates for drug targetting to the tumor cells which produce these antigens. We report the treatment *in vitro* of human colon carcinoma cells producing carcinoembryonic antigen (CEA) with daunomycin–anti-CEA immunoglobulins conjugates.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Human colon carcinoma cells (Lovo cells) which produce CEA at a rate of 10 ng/day/10^6 cells were kindly supplied by Dr. Ying Yang (M. D. Anderson, Houston, Texas). BW-7756 mouse hepatoma cells were a gift of Dr. C. Szpirer, Brussells.

Daunomycin was purchased from Rhone-Poulenc, Paris, France; rabbit anti-human CEA antiserum was obtained from Dakopatts, Copenhagen, and the immunoglobulin fraction was separated by salt precipitation. Glutaraldehyde was purchased from Sigma Chemicals, St. Louis, Missouri. RPMI 1640 culture medium (Flow Laboratories, Mississauga, Ontario) was supplemented with 10% fetal calf serum (Flow Laboratories). Scintillation cocktail (Scintiverse) was purchased from Fisher Scientific Co.

Study of coupling conditions

In order to study the effect of temperature and of the incubation period on the formation of conjugates, 0.2 mg of daunomycin and 1 mg of normal rabbit immunoglobulins were dissolved in 1 ml of phosphate buffer saline at pH 7.2 and 100 µl of 0.1% glutaraldehyde in water were added. The solution was incubated either for 0,2,4 or 20 min at 37°C or at 25°C. The free drug was then separated from the immunoglobulins by chromatography separation on a Sepharose CL-6B column (0.9 × 16.5 cm) equilibrated with phosphate buffer. The eluent was monitored at 280 and 495 nm both for proteins and daunomycin.

Preparation of daunomycin–anti-CEA conjugates

Daunomycin (0.2 mg) and immunoglobulins (1 mg) were dissolved in 1 ml of phosphate buffer saline at pH 7.2 and 100 µl of 0.1% glutaraldehyde in water were added. The solution was incubated for 3 min at 37°C. The free drug was separated from the immunoglobulin fraction by gel filtration on Sepharose CL-6B column (1×10 cm) equilibrated with phosphate buffer. The drug: protein ratio in the conjugate was evaluated by O.D. at 495 nm for the drug and by the Lowry method for the protein content (Lowry, Rosenbrough, Farr & Randall, 1951). This procedure yielded a conjugate with a ratio of about 2 moles of drug per mole of protein.

Dose–response curve

Lovo cells (3.5×10^3) were incubated for 5 days with free or bound daunomycin (0, 0.1, 0.5, 1.0 µg/ml of culture medium), anti-CEA immunoglobulins or with a mixture of both substances. Cells were then fixed, stained and counted. BW-7756 cells (5×10^3) were incubated for five days with daunomycin bound to anti-human CEA or to anti-mouse α-fetoprotein (AFP). The concentrations used were 0.05 and 0.20 µg daunomycin/ml of culture medium. Cells were then fixed, stained and counted.

Inhibition of ^{3}H-uridine incorporation

Lovo cells (5×10^5) in 1 ml RPMI-1640 were incubated for 2 days at 37°C, in 5% CO_2 with increasing concentrations of free or bound daunomycin or free anti-CEA immunoglobulins in the culture medium. A pulse of ^{3}H-Uridine (0.63 µCi/50 µl) was added per petri dish for 1 h, followed by the addition of 1 ml of cold 25% TCA. After an overnight standing at 4°C, the pellet was centrifuged, washed 3 times with saline and solubilized with 1 ml 2 N NaOH before counting in a Beta Rack Counter (LKB, Stockholm, Sweden).

RESULTS AND DISCUSSION

Figure 1 illustrates the elution patterns obtained in various incubation conditions. The peak of native immunoglobulins without incubation in the presence of glutaraldehyde was obtained in fraction 12. Figure 1b shows that when daunomycin and the immunoglobulins were conjugated for 20 min at 25°C as described by Hurwitz, Levy, Maron, Wilchek, Arnon & Sela (1975), polymeric immunoglobulins were present. These could be separated from the peak of immunoglobulins eluted in fraction 12. When the incubation period was shortened to 2 and 4 min and

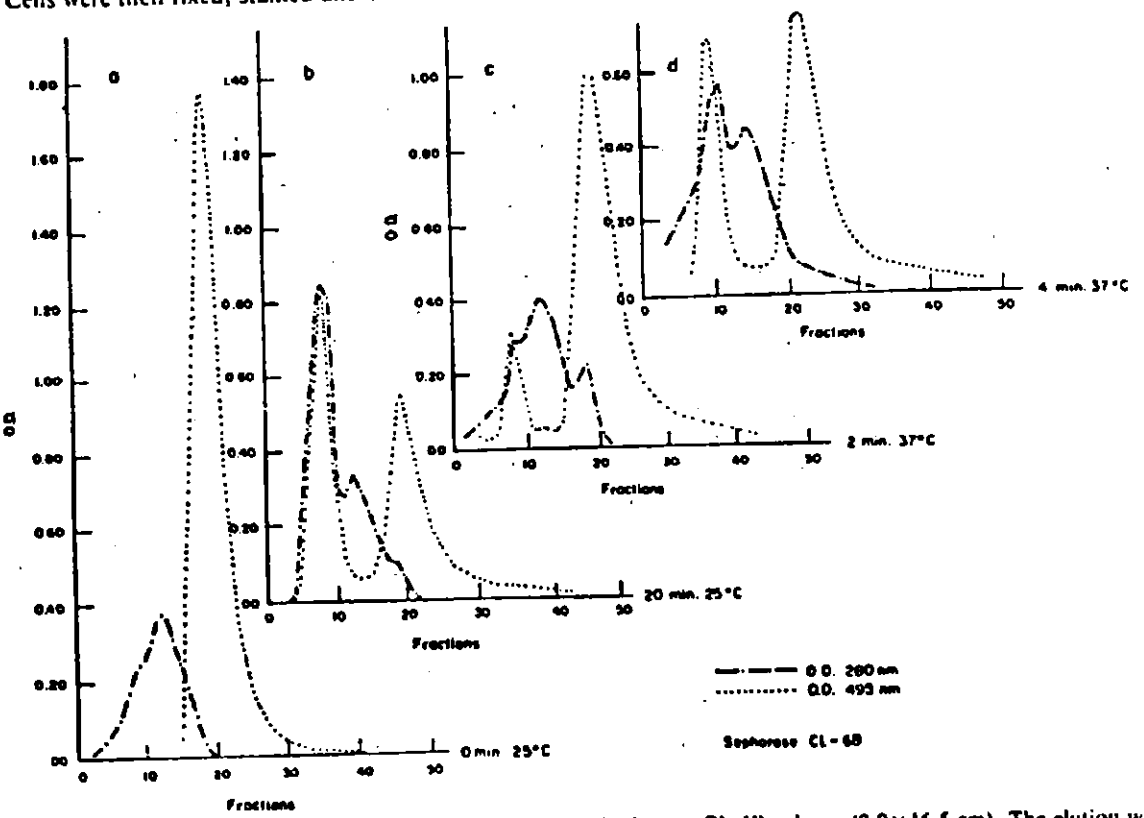


Fig. 1. Separation of drug–immunoglobulin conjugates on Sepharose-CL-6B column (0.9×16.5 cm). The elution was done at 80 ml/h; 0.8 ml fractions were collected. (– – –) O.D. at 280 nm for the elution of the protein; (· · · ·) O.D. at 495 nm for the elution of the drug.

Table 1. Study of coupling conditions

	Coupling conditions 0 min, 25°C	20 min, 25°C	2 min, 37°C	4 min, 37°C
Fraction of polymerised proteins	23%	60%	36%	56%
Fraction of conjugated proteins	9%	60%	29%	47%
Fraction of conjugated daunomycin	3%	42%	10%	32%
Insoluble polymerised proteins	(−)	(+ + +)	(−)	(+)

Percentages are fractions of the total initial content of immunoglobulins or drug. Daunomycin was incubated with immunoglobulins in the presence of glutaraldehyde for the periods and at the temperatures indicated.

Table 2. Specificity of drug-antibody conjugates

Treatment	Daunomycin (μg/ml)	Colonies ($\bar{x}$)	% Inhibition of colony formation
Nil	—	315	0
D-Anti-AFP	0.20	1.5	99.5
D-Anti-AFP	0.05	127	59.7
D-Anti-CEA	0.20*	305	3.2
D-Anti-CEA	0.05	389	0

BW-7756 mouse hepatoma cells (5×10^3) were incubated for 5 days at 37°C in 5% CO_2. D(daunomycin), D-Anti-AFP (daunomycin bound to anti-mouse AFP immunoglobulins), D-Anti-CEA (daunomycin bound to anti-human CEA immunoglobulins). Colonies were fixed, stained and counted.

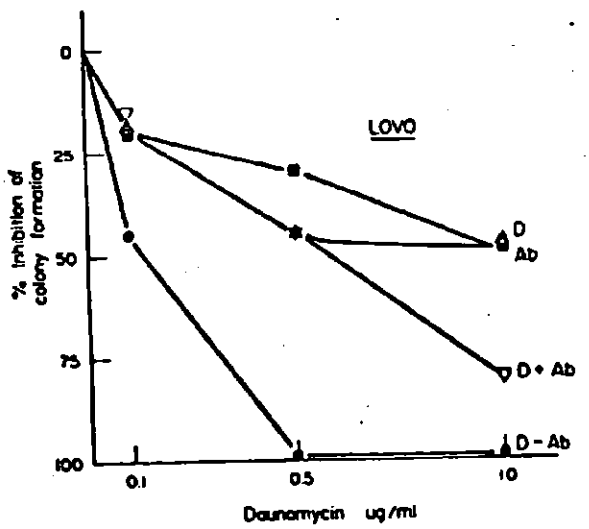


Fig. 2. Lovo cells (3×10^3) were treated with increasing concentrations of daunomycin free (D), covalently bound (D-Ab or mixed to (D + Ab) anti-CEA immunoglobulins (Ab). Petri dishes were incubated for 5 days before evaluating the number of colonies formed.

the incubation was performed at 37°C, a very small proportion of the immunoglobulins was present in polymeric form as shown in Figs. 1c and 1d.

The different ratios of daunomycin bound to native or polymeric immunoglobulins in these various incubation conditions are given in Table 1. Since it has already been described that following conjugation with glutaraldehyde, extensive precipitation occurred resulting in a loss of immunological activity, we chose conditions that would permit maximum drug binding to immunoglobulins while preserving both the immunological and the pharmacological activity.

Dose–response curve to free or bound daunomycin

Figure 2 illustrates that for any concentration of drug used, the highest inhibition of colony formation was obtained with the covalent drug–antibody conjugate. A cumulative or a synergistic effect could explain the intermediate curve obtained with the physical mixture of free drug and of the free antibody. The

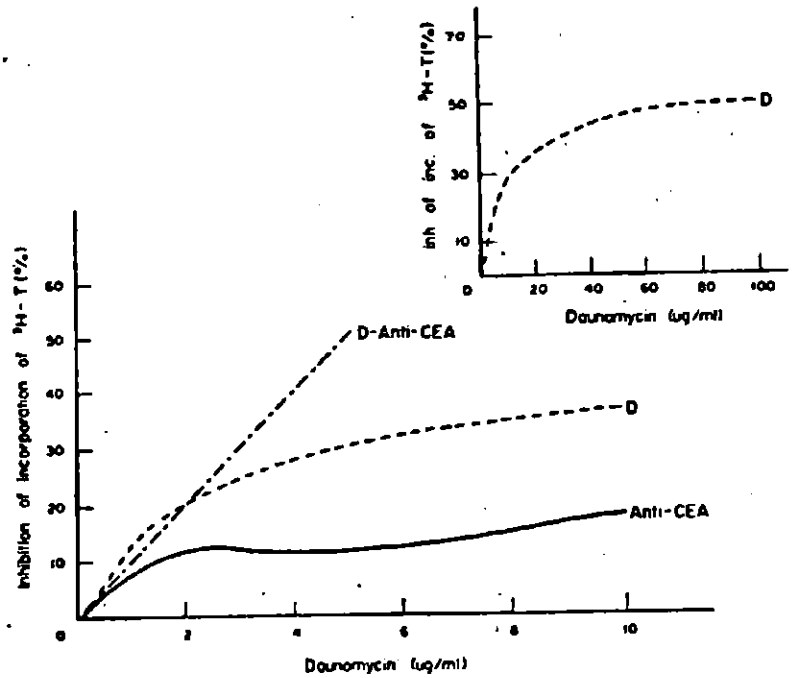


Fig. 3. Lovo cells (5×10^5) were incubated for 2 days at 37°C with increasing concentrations of D (free daunomycin), anti-CEA (free anti-CEA immunoglobulins), or with D-anti-CEA (daunomycin bound to anti-CEA immunoglobulins). A pulse of ^{3}H-uridine was added for 1 h before precipitation of proteins and nucleic acids by cold TCA and counting.

Table 3. Efficiency of drug–anti-CEA conjugate on human colon carcinoma cells

Treatment	Contact period (h)	Colonies (x̄)	Inhibition (%)
Nil	0	267	<1
Ig	1	361	<1
D	1	283	<1
D + Ig	1	275	<1
D – Ig	1	122	54
Ig	2	310	<1
D	2	262	<1
D + Ig	2	283	<1
D – Ig	2	113	58
Ig	4	257	4
D	4	249	7
D + Ig	4	231	15
D – Ig	4	137	40

Lovo cells (5×10^3) were incubated for various periods of time with D (daunomycin, Ig (anti-CEA immunoglobulins), D + Ig (a mixture of both agents) or with D–Ig (drug–immunoglobulin conjugate), washed and reincubated in fresh medium for 8 days. They were then fixed, stained and the colonies were counted. Concentration of daunomycin was 0.5 μg/ml^{-1} and the drug: protein ratio 4:1.

total activity of both agents is preserved and enhanced in this assay once conjugated. In our experimental conditions the antibody was as efficient as daunomycin in the inhibition of colony formation.

The dose–response curves in Fig. 3 show the amount of free daunomycin necessary to produce the same inhibition of ^{3}H-uridine incorporation when conjugated to the antibody. A 50% inhibition of uridine incorporation was obtained with 80 μg/ml of free daunomycin as compared to 5 μg/ml when drug was covalently bound to the antibody.

The specificity of the antibody was investigated on mouse hepatoma cells (BW-7756) secreting AFP. The results presented in Table 2 show that the drug–antihuman CEA conjugate is inefficient for the destruction of nonspecific cells as compared to the efficiency of the specific drug–antimouse AFP used at the same concentration.

Table 3 shows the rapid binding of daunomycin–anti CEA conjugate by Lovo cells which is followed by inhibition of colony formation. In this assay the cells were treated for various periods, washed and reincubated for long periods thereby allowing a comparison with the effects on survival seen after short term treatment to be made. The highest inhibition was obtained with the covalent daunomycin-anti CEA conjugate when compared to drug or the antibody alone or to a mixture of both agents. A much longer contact period was required for those control treatments to accomplish a minimum of cell destruction.

CONCLUSION

Several authors have already reported the use of specific or unspecific proteins or polymers as carriers of antitumor agents. Ghose *et al.* in the early seventies have shown a beneficial effect of a drug–antibody conjugate using antibodies directed against tumor specific surface antigens (Ghose, *et al.*, 1972a; Ghose, Norvell & Guclu, 1972b; Ghose *et al.*, 1975. More recently Hurwitz *et al.* have studied different methods for the covalent binding of daunomycin to proteins. The conjugates obtained were shown to be effective cytotoxic agents (Levy, Hurwitz, Maron, Arnon & Sela, 1975). Other workers have also demonstrated the usefulness of drug–antifibrin conjugates as antitumor agents (Lee, Berczi, Fugimoto & Sehon, 1978).

Our results suggest that the antitumor activity of daunomycin–anti-CEA conjugates was superior to the free drug or to the mixture of the drug and of the antibody for cell killing. The cytotoxicity of the drug–antibody conjugate over short term exposure shows the specificity of the conjugate for tumor cells. Naturally such specificity and low systemic toxicity would be a desired feature of optimal cancer chemotherapeutic measures.

By studying the different conjugation procedures in detail it was found that the amount of polymerized immunoglobulins could be reduced by incubating the reacting mixture for only 2 min at 37°C.

This new approach is in agreement with the previous reports concerning the usefulness of conjugates but it offers a potential application in cancer treatment since the antibody used as a carrier is directed against an oncofoetal protein which is already used as a marker in the monitoring of cancer patients.

These results represent the first application reported to date on the use of anti-oncofetal protein antibodies as carriers of chemotherapeutic agents. Work is now in progress to evaluate the efficiency of this new approach *in vivo* using tumor cells grown in the hamster cheek pouch.

Acknowledgements—This work was supported by grant MA6158 from the Medical Research Council of Canada, the National Cancer Institute (scholarship for M.P.) and the Conseil de recherche en santé du Québec (studentship for M.B.I.).

REFERENCES

Ghose, T., Path, C. & Nigam, S. P. (1972a). Antibody as carrier of chlorambucil. *Cancer*, 29, 1398–1400.

Ghose, T., Norvell, S. T. & Guclu, A. (1972b). Immunochemotherapy of cancer with chlorambucil carrying antibody. *Br. med. J.*, 3, 495–499.

Ghose, T., Norvell, S. T., Guclu, A. & MacDonald, A. S. (1975). Immunochemotherapy of human malignant melanoma with chlorambucil carrying antibody. *Eur. J. Cancer*, 11, 321–326.

Gold, P. & Freedman, S. O. (1965). Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J. exp. Med.*, 121, 439–443.

Goldenberg, D. M., Deland, F. H., Kim, E. E., Bennett, S., Primus, F. J., Van Nagell, J. R., Jr., Estes, N., DeSimone, P. & Rayburn, P. (1978). Use of radiolabeled antibodies to carcino-embryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. *New Engl. J. Med.*, 298, 1384–1388.

Gregoriadis, G. (1977). Targeting of drugs. *Nature*, 265, 407–411.

Hurwitz, E., Levy, R., Maron, R., Wilchek, M., Arnon, R. & Sela, M. (1975). The covalent binding of daunomycin and adriamycin to antibodies with retention of both drug and antibody activities. *Cancer Res.*, 35, 1175–1181.

LEE, F. H., BERCZY, I., FUGIMOTO, S. & SEHON, A. H. (1978). The use of antifibrin antibodies for the destruction of tumor cells. *Cancer Immun. Immunother.*, 5, 201–206.

LEVY, R., HURWITZ, E., MARON, R., ARNON, R. & SELA, M. (1975). The specific cytotoxic effects of Daunomycin conjugated to antitumor antibodies. *Cancer Res.*, 35, 1182–1186.

LOWRY, O. H., ROSENBROUGH, N. J., FARR, A. L., & RANDALL, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. biol. Chem.*, 193, 265–269.

RUBENS, R. D. (1974). Antibodies as carriers of anticancer agents. *Lancet*, 23 March, 498–499.

SELL, S. & BECKER, F. F. (1978). Alpha-fetoprotein. *J. natn. Cancer Inst.*, 60, 9–26.

DOSSIER ACADEMIQUE

Mlle Gisèle MARIN BELLES-ISLES

a suivi le COURS PREPARATOIRE AUX ETUDES SUPERIEURES et a obtenu les résultats suivants aux examens préparés, administrés et corrigés par la commission scolaire ou l'institution indépendante susnommée :

	TRAVAUX ET EXAMENS DE L'ANNEE (60)	EXAMENS FINALS (40)	TOTAL (1) (100)	MOYENNE DE L'ECOLE (100)
SCIENCES RELIGIEUSES	46	30	76	75.1
PHILOSOPHIE (2)				
FRANCAIS I	43	27	70	69.7
FRANCAIS II				
MATHEMATIQUES I				
MATHEMATIQUES II	48	28	76	61.2
MATHEMATIQUES III				
MATHEMATIQUES IV				
DOCTRINE SOCIALE				
PHYSIQUE	44	28	72	67.2
CHIMIE	44	30	74	61.9
BIOLOGIE	50	31	81	71.5
GEOGRAPHIE				
HISTOIRE I				
HISTOIRE II				
HISTOIRE DE L'ART				
COSMOGRAPHIE - GEOLOGIE				
ANGLAIS I	52	35	87	65.1
ANGLAIS II				

(1) Un élève réussi le C.P.E.S. s'il a suivi les cours prescrits par le ministère et conservé 70% sur chaque matière.

(2) Les C.S.R. Louis-Fréchette, Orléans, Saguenay, Lac-St-Jean, Chambly, Vaudreuil-Soulanges et Maisonneuve étaient autorisés à donner un cours expérimental de philosophie en 1965 - 1966.

Moyenne générale de l'étudiant (e)	76.6
Moyenne générale de l'école	67.9

Directeur général des études.

Directeur (trice) de l'école.

UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC, CANADA.

P. DE DROIT

OLE DE TECHNOLOGIE MÉDICALE

Voici le résultat détaillé des points obtenus par Mlle Marthe BELLES-ISLES Matricule 66820343 ainsi que le relevé des heures de cours suivies pendant ses études en Technologie médicale, à l'Université Laval:-

Première année 1966-67	Heures de théorie	Heures de pratique	Points conservés	
Anatomie & Physiologie.....	30	30	83	sur 100
Application pratique	--	110	79	sur 100
Biochimie générale	35	50	81	sur 100
Biochimie médicale	20	70	87	sur 100
Chimie générale	40	120	73	sur 100
Chimie clinique	25	90	62	sur 100
Cytodiagnostic	10	20	84	sur 100
Dessin	--	30	85	sur 100
Hématologie	20	50	86	sur 100
Histopathologie	20	30	71	sur 100
Microbiologie	30	90	80	sur 100
Physique	20	--	79	sur 100
Statistiques	10	--	88	sur 100
			77.7 %	

Deuxième année 1967-68

La deuxième année est une année complète d'entraînement pratique. Elle comprend 52 semaines de stages dans les différents départements de laboratoires hospitaliers affiliés à l'Université Laval.

	Examens Ecrits	Pratiques
Biochimie médicale	75	84
Hématologie	98	60
Histopathologie	86	70
Bactériologie	77	70
Sérologie	86	70

Cet(te) élève a obtenu son diplôme de "technicien(ne) de laboratoire" avec une moyenne de 76.5% en octobre 1968.

G. Marchand

(Mme) G. Marchand,
Secrétaire administrative.

Québec, le 20 septembre 1968.

192

Université Laval

Sur la foi d'un rapport favorable du Bureau de Direction de l'Ecole de Technologie médicale affiliée à notre Faculté de Médecine attestant que

Marthe Belles-Isles

a satisfait aux règlements de l'Extension de l'enseignement universitaire et a réussi les examens prescrits, avec distinction,

Le Recteur de l'Université Laval lui décerne le présent

Diplôme en Technologie Médicale

avec tous les honneurs et privilèges qui y sont attachés.

Fait à Québec,
le 20 septembre 1960.

Le Secrétaire général,

Paul-André Lafleur

Association Canadienne des Technologistes de Laboratoire
Canadian Society of Laboratory Technologists

Nous attestons par la présente que

Marthe Belles-Isles

Après avoir satisfait aux conditions d'inscription selon les normes de

l'Association Canadienne des Technologistes de Laboratoire.

a réussi les examens conduisant au titre de:

Technologiste Médical Certifié (R.T.)

Option: général

En foi de quoi, en ce vingt-quatre octobre de l'an de grâce mil neuf cent soixante-huit nous avons apposé ci-contre le Sceau officiel de l'Association, accompagné des signatures du Président et du Directeur Exécutif de la dite Association, ainsi que celles du Président du Comité des Syllabus et Examens et du Président du Comité des Conseillers médicaux.

PRÉSIDENT DU COMITÉ DES SYLLABUS ET EXAMENS

PRÉSIDENT ASS. CANAD. DES TECH. DE LAB.

CEGEP DE RIMOUSKI — 15891

DOSSIER CUMULATIF

D.E.C. ANALYSE

BELLES-ISLES MARTHE

139 ST-GERMAIN-E, APT 10

RIMOUSKI, RIM. QUE. 713-083760 BELM210149F 070.00

Catégorie	Titre du cours	Session	Note	Cote	Moy. matière	Centile	Tot. cours
2	BIO101921 71	723	96	A			
2	MAT201103 69	723	99	A			
							02
1	MAT201101 69	731	89	A	65	92	
1	MAT201203 69	731	98	A	79	99	
1	CHI202101 69	731	92	A	63	97	
1	PHY203101 69	731	76	B	69	61	
							04
2	MAT201105 69	732	92	A			
2	CHI202201 69	732	87	A			
							02

Cours	Session	Total
BIO101921	723	
		01
MAT201101	731	
MAT201103	723	
MAT201105	732	
MAT201203	731	
		04
CHI202101	731	
CHI202201	732	
		02
PHY203101	731	
		01

NOMBRE DE COURS 08 COURS RÉUSSIS 08

DATE 28-08-73 LE REGISTRAIRE, GUY MELANCON

MOYENNE DU DOSSIER CUMULATIF =391
(À L'EXCLUSION DES ÉCHECS ET DES COURS D'APPOINT)

LE RANG CENTILE INDIQUE LE POURCENTAGE D'ÉTUDIANTS QUI ONT EU UN RENDEMENT INFÉRIEUR DANS CETTE MATIÈRE

INCOMPLET(IN) ABANDON(AB) ÉQUIVALENCE(EQ) EXEMPTION(EX) CRÉDIT(CR)

CATÉGORIE APPOINT(A) OBLIGATOIRE(O) CONCENTRATION(L) COMPLÉMENTAIRE(C)

[illegible] HIVER(H) ÉTÉ(E) AUTOMNE(A)

COTE: A = 90-100 B = 75-79 C = 65-74 D = 60-64 E = ÉCHEC

DIPLÔME D'ÉTUDES COLLÉGIALES (D.E.C.)

MENTION

LE REGISTRAIRE

OBTENU LE

SERVICE DE L'INFORMATIQUE

DIPLÔME: OUI ☐ NON ☐

DATE ÉVALUÉ PAR ....

UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC CANADA

BUREAU DU REGISTRAIRE

BULLETIN

BELLES ISLES, MARTHE
2445 CH. STE FOY APP.102
QUEBEC 10
G1V 1T4

NOM ET PRÉNOM DE L'ÉTUDIANT	MATRICULE	SEXE	DATE DE NAISSANCE	PRÉNOM DU PÈRE
BELLES ISLES, MARTHE	73150933	F	21/01/49	LIGNEL

PROGRAMME	DATE DE PREMIÈRE INSCRIPTION À CE PROGRAMME	NOM	TYPE	CODE DESCRIPTIF	DESCR	CR	CUM
	A-73	B.SC. (BIOCHIMIE)	10	1.212.01	2356	93	13

NOM DU DIPLÔME	DATE D'OBTENTION	NO D'ENREGISTREMENT

BASE D'ADMISSION	CONSEILLER
D.E.C.-RIMOUSKI (CEGEP DE)	GODIN,CLAUDE

NO DE COURS	TITRE	VALEUR EN CRÉDITS	NOTE	CHEMIN DISTINCTION	LIEN	CC
	A U T O M N E 73					
M-10004	BIOCHIMIE STRUCTURALE	2	A	2	OB	
M-10007	MICROBIOLOGIE I	2	A	2	OB	
M-10013	LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE	2	B	2	OB	
M-10065	CHIMIE GENERALE I	3	B	3	OB	
M-10107	CHIMIE EXPERIMENTALE I	4	B	4	OB	
M-10133	CALCUL II	3	C	3	OB	
	NT:4.1(4.06)16CR MC:4.1(4.06) 16CR					
	H I V E R 74					
M-10002	BIBLIOGRAPHIE	1	B	1	OB	
M-10005	LABORATOIRE DE BIOCHIMIE I	3	A	3	OB	
M-10010	M.TABULEMS I	2	B	2	OB	
M-10017	BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE I *	3	B	3	OB	
M-10065	CHIMIE GENERALE II	4	C	4	OB	
M-10119	CHIMIE ORGANIQUE I	3	F	-	OB	S
	NT:3.1(3.18)13CR MC:3.6(3.62) 29CR					
	A U T O M N E 74					
M-10007	LABORATOIRE DE BIOCHIMIE II	2	B	2	OB	
M-10008	M.TABULEMS II	2	C	2	OB	
M-10025	MICROBIOLOGIE SANITAIRE	1	B	1	OP	
M-10057	CHIMIE STRUCTURALE *	3	B	3	OB	
M-10111	CHIMIE ORGANIQUE I	3	A	3	OB	
M-11[illegible]	CHIMIE PHYSIQUE V	2	C	2	OB	
T-1[illegible]	PROGRAMMATION	2	C	2	OP	
Y-1[illegible]	ANGLAIS	1	C	1	HO	
	NT:3.9(3.87)16CR MC:4.0(3.95) 45CR					

NO DE COURS	TITRE	VALEUR EN CRÉDITS	NOTE	CHEMIN DISTINCTION	LIEN	CC
	H I V E R 75					
BCM-10014	IMMUNOCHIMIE	3	A	3	OP	
BIO-10054	GENETIQUE	3	A	3	OP	
BIO-10074	PHYSIOLOGIE GENERALE ET COMPAREE I *	2	A	2	OB	
BIO-10075	PHYSIOLOGIE GENERALE ET COMPAREE I - LA	2	A	2	OB	
CHM-10101	CHIMIE EXPERIMENTALE II	3	A	3	OB	
ESP-10962	ESPAGNOL ORAL I	3	A	3	HO	
BCM-14004	LES MACROMOLECULES ET LEUR CARACTERISAT	3	A	3	OB	
	NT:4.5(4.52)19CR MC:4.1(4.12) 64CR					
	A U T O M N E 75					
BCM-10013	MACROMOLECULES BIOLOGIQUES *	2	C	2	OB	
BIO-10078	PHYSIOLOGIE GENERALE ET COMPAREE II *	2	B	2	OB	
BIO-10079	PHYSIOLOGIE GENERALE ET COMPAREE II - L	2	B	2	OB	
CHM-10112	PREPARATIONS ORGANIQUES	4	B	4	OB	
CHM-10120	CHIMIE ORGANIQUE II	3	B	3	OB	
ESP-10963	ESPAGNOL ORAL ET ECRIT II	3	A	3	HO	
BCX-11130	BIOCHIMIE MEDICALE	2	A	2	OP	
	NT:4.4(4.38)18CR MC:4.2(4.17) 82CR					
	H I V E R 76					
BCM-10010	ENZYMOLOGIE	2	B	2	OB	
BIO-10028	HISTOLOGIE	2	B	2	OP	
BIO-10029	HISTOLOGIE - LABORATOIRE	1	B	1	OP	
IFT-14023	PROGRAMMATION EN LANGAGE APL	2	A	2	OP	
BCM-14299	LABORATOIRE DE BIOCHIMIE III	3	A	3	OB	
BCM-14300	LABORATOIRE DE BIOCHIMIE IV	3	B	3	OP	
	NT:4.5(4.53)13CR MC:4.2(4.22) 95CR CR DIVISEURS 94					

UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC CANADA

BUREAU DU REGISTRAIRE

BULLETIN

BELLES ISLES, MARTHE
[illegible] CH. STE FOY APP.102
[illegible] 15
[illegible] 1T4

NOM ET PRÉNOM DE L'ÉTUDIANT	MATRICULE	SEXE	DATE DE NAISSANCE	PRÉNOM DU PÈRE
BELLES ISLES, MARTHE	73150933	F	21/01/49	LIONEL

PROGRAMME	DATE DE PREMIÈRE INSCRIPTION À CE PROGRAMME	NOM	TYPE	CODE DESCRIPTIF	DESCR	CR	ORDRE
	A-73	B.SC. (BIOCHIMIE)	10	1.212.01	2356	93	13

NOM DU DIPLÔME	DATE D'OBTENTION	NO D'ENREGISTREMENT

BASE D'ADMISSION	CONSEILLER
D.E.C., RIMOUSKI (CEGEP DE)	GODIN, CLAUDE

DE COURS	TITRE	VALEUR EN CRÉDITS	NOTE	CRÉDITS RÉUSSIS	LIEN	CC	NO DE COURS	TITRE	VALEUR EN CRÉDITS	NOTE	CRÉDITS RÉUSSIS	LIEN	CC
	*** FIN DU RELEVE, FAIT LE 05/05/75 ***												

CE RELEVÉ EST OFFICIEL QUAND IL EST MUNI DU SCEAU DE L'UNIVERSITÉ — LE RAPPORT EST CONFORME À LA SCOLARITÉ DE L'ÉTUDIANT — DE L'U — PAGE 2

197

UNIVERSITÉ LAVAL

Vu les conditions établies par le Conseil de l'Université pour l'obtention des grades universitaires;

Vu le rapport favorable des autorités compétentes attestant que

Marthe Belles-Isles

a rempli toutes les conditions prescrites pour l'obtention du Baccalauréat ès sciences;

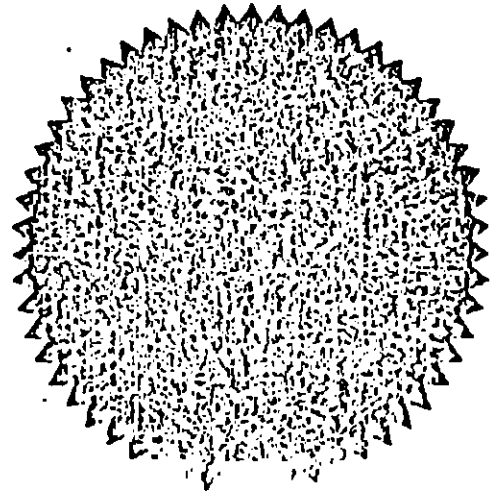
En vertu des pouvoirs qu'elle détient, l'Université Laval lui confère le présent grade de

Baccalauréat ès sciences

(BIOCHIMIE)

En foi de quoi, Nous, Recteur de l'Université Laval, avons signé le présent diplôme, revêtu du sceau de l'Université et de la signature du Secrétaire général.

Québec, le 30 juin 1976.



Le Secrétaire général

Louis-M. Bobineau

Le Recteur

Larkin Kerwin

UNIVERSITÉ LAVAL — ÉCOLE DES GRADUÉS — Québec 10, P.Q., Canada

om : ILES-ISLES
Prénoms : MARTHE
Adresse : 2445 Chemin Ste-Foy APP.102
Ste-Foy Québec
Date de naissance : 21 janvier 1949
Endroit de naissance : CANADA
No matricule : 73150933

Diplôme à l'admission : BACC.
Conféré par : UNIVERSITE LAVAL Année : 1976
Admission à l'École des gradués, le 18 mars 1976
Comme ☒ étudiant régulier ☐ en stage probatoire
☒ maîtrise
☐ doctorat ☐ doctorat d'université
Programme : BIOCHIMIE Faculté : MEDECINE

SCOLARITÉ

COURS — Numéro	Titre	Notes obtenues — Trim. automne	Trim. hiver	Trim. été	Crédits obtenus
	ANNEE 1976-77				
SP-10964	Espagnol oral et écrit III	B	cours libre		3
RE 61012	Recherche à temps complet	T			(12)
CX 61189	Travaux bibliographiques	B			2
CX-60093	Lipoprotéines plasmatiques et cellulaires		A		1
RE 61024	Recherche à temps complet		T		(24)
CX-62104	Sujets spéciaux (Biochimie Médecine)		Z		(2)
	ANNEE 1977-78				
T 011	Travail de recherche	T			(11)
BC 899	Principes de pharmacologie et toxicologie	B			2
2585	Immunologie expérimentale et clinique	A			2
X-60088	Séminaire de biochimie		A		1
61010	Travail de recherche		T		(10)
61285	Oncologie		C		2
HC-62565	Toxicologie avancée I		B		2

GRADES OBTENUS

☐ MAÎTRISE : ☐ sans thèse ☐ avec thèse
Spécialité :
Directeur de thèse :
Titre de la thèse :

Date de la soutenance :
Mention obtenue :
Grade conféré le :

☐ DOCTORAT
Spécialité :
Directeur de thèse :
Titre de la thèse :

Date de la soutenance :
Mention obtenue :
Grade conféré le :

REMARQUES

vigueur depuis l'automne 1973.

NOTES : A = Excellent
B = Très bon
C = Bon
D = Passable
E = Insuffisant
F = Nul
P = Exigence satisfaite
T = Aucune note n'est attribuée à cette activité
U = Note manquante
Y = Crédits acquis par équivalence
Z = Note retardée

Un crédit équivaut à 45 heures de travail (3 heures/semaine pendant

Date du départ avant terme :

Raison du départ :

Date : le 5 octobre 1978

Signature : Odette Laguë

[redacted] UNIVERSITÉ [redacted] LAVAL

QUÉBEC CANADA

BUREAU DU REGISTRAIRE

RELEVÉ DES ACTIVITÉS

des 2e et 3e cycles

[redacted] ES [redacted] S. IE [redacted] 150 F [redacted]

PROGRAMME	DATE DE PREMIÈRE INSCRIPTION	NOM	TYPE	CODE DESCRIPTIF	SESSION	CRÉDITS
	E-78	DOCTORAT EN BIOCHIMIE (MEDECINE)	10	3.412.01	2460	COURS 03 RECHERCHE 94 TOTAL 100

NOM DU DIPLÔME	DATE D'OBTENTION	NO D'ÉTUDIANT

BASE D'ADMISSION

NO DE COURS	TITRE	VALEUR EN CRÉDITS	NOTE	CRÉDITS ACCUMULÉS	EXIGENCE
	E T E 78				
TRE-61015	RECHERCHE A TEMPS COMPLET E-78	15	T	15	RE
	A U T O M N E 78				
TRE-61013	RECHERCHE A TEMPS COMPLET A-78	13	T	13	RE
MDX-62602	METHODES ANALYTIQUES EN BIO. CELL. ET MOL	1	A	1	CP
MDX-62604	METHODES ANALYTIQUES EN BIO. CELL. ET MOL	1	A	1	CP
	H I V E R 79				
TRE-61013	RECHERCHE A TEMPS COMPLET H-79	13	T	13	RE
OCX-62103	SUJETS SPECIAUX (BIOCHIMIE. MEDECINE) *	1	A	1	CP
MDX-62603	METHODES ANALYTIQUES EN BIO. CELL. ET MOL	1	A	1	CP
	E T E 79				
TRE-61015	RECHERCHE A TEMPS COMPLET E-79	15	T	15	RE
	A U T O M N E 79				
TRE-61015	RECHERCHE A TEMPS COMPLET A-79	15	T	15	RE

NO DE COURS	TITRE	CRÉDITS	NOTE	CRÉDITS ACCUMULÉS	EXIGENCE
	H I V E R 80				
OCX-60090	RADIOISOTOPES: COURS ET LABORATOIRE	3	B	3	CP
TRE-61012	RECHERCHE A TEMPS COMPLET	12	T	12	RE
	E T E 80				
TRE-61015	RECHERCHE A TEMPS COMPLET E-80	15	T	15	RE
	A U T O M N E 80				
TRE-61002	TRAVAIL DE RECHERCHE A-80	2	T	2	RE
	H I V E R 81				
TRE-61002	TRAVAIL DE RECHERCHE H-81	2	T	2	RE

TITRE DE LA THÈSE: MODELES EXPERIMENTAUX D'IMMUNOCHIMIOTHERAPIE DU CANCER.

DIRECTEUR DE RECHERCHE

CONSEILLER

DATE DE REMISE DE LA THÈSE À L'ÉCOLE DES GRADUÉS

DATE D'ÉVALUATION

CRÉDITS DE LA THÈSE

NOTE

DATE DE [illegible] DE LA THÈSE

N.B. UN RELEVÉ N'EST OFFICIEL QUE S'IL EST MUNI DU SCEAU DE L'UNIVERSITÉ
UN RELEVÉ OFFICIEL N'EST JAMAIS REMIS DIRECTEMENT À L'ÉTUDIANT

CE RAPPORT EST CONFORME À LA SCOLARITÉ DE L'ÉTUDIANT

DIRECTEUR DE L'INSCRIPTION Claude Blais

COPIE DE L'ÉTUDIANT

UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC CANADA

BUREAU DU REGISTRAIRE

RELEVÉ DES ACTIVITÉS
des 2e et 3e cycle

[redacted] 73150933 F 21/01/49 33

DATE DE PREMIÈRE INSCRIPTION	NOM	TYPE	CODE DESCRIPTIF	OBJET	CRÉDITS COURS	CRÉDITS RECHERCHE	CRÉDITS TOTAL
E-78	DOCTORAT EN BIOCHIMIE (MÉDECINE)	10	3.412.01	2460	06	94	100

NOM DU DIPLÔME | DATE D'OBTENTION

BASE D'ADMISSION

NO DE COURS	TITRE	VALEUR EN CRÉDITS	NOTE	CRÉDITS OBTENUS	EXIGENCE
	••• FIN DU RELEVÉ. FAIT LE 23/05/81 •••				

NO DE COURS	TITRE	VALEUR EN CRÉDITS	NOTE	CRÉDITS OBTENUS	EXIGENCE

TITRE DE LA THÈSE

DIRECTEUR DE RECHERCHE | CONSEILLER

DATE DE REMISE DE LA THÈSE À L'ÉCOLE DES GRADUÉS | DATE D'ÉVALUATION | CRÉDITS DE LA THÈSE | NOTE | DATE DE L'ORAL DE LA THÈSE

NB UN RELEVÉ N'EST OFFICIEL QUE S'IL EST MUNI DU SCEAU DE L'UNIVERSITÉ
UN RELEVÉ OFFICIEL N'EST JAMAIS REMIS DIRECTEMENT À L'ÉTUDIANT

CE RAPPORT EST CONFORME À LA SCOLARITÉ DE L'ÉTUDIANT
DIRECTEUR DE L'INSCRIPTION Claude Blair

COPIE DE L'ÉTUDIANT