

INFLUENCE DE L'HÉRÉDITÉ, DU SEXE ET DE LA SAISON SUR LE TYPE D'ÉPISODE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

M. MORTAZI (1), J. BERTRAND (2), J.-M. TRIFFAUX (3), B. TROISFONTAINES (4), J. L. KEMPENEERS (5)

RÉSUMÉ : Le but de ce travail est de vérifier si le sexe, l'âge, les antécédents familiaux, la saison et l'hypothyroïdie ont une influence sur le type d'épisode de décompensation thymique chez les patients bipolaires. L'étude rétrospective a porté sur un échantillon de 208 patients présentant un trouble bipolaire de type I ou II, hospitalisés dans deux centres psychiatriques entre juillet 1996 et juin 2000. Le sex-ratio était de 2,8 femmes pour 1 homme. Le sexe, les antécédents familiaux et l'hypothyroïdie n'ont pas été associés statistiquement à la survenue d'un type d'épisode particulier. Un pourcentage plus élevé d'épisodes dépressifs a été observé chez les patients de plus de 50 ans; l'âge moyen des patients dépressifs était aussi plus élevé. Il n'y a pas eu de prépondérance saisonnière pour l'ensemble des patients et la saison n'influence pas le type d'épisode. D'après ces données, seul l'âge des patients pourrait influencer le type d'épisode observé. Aucune influence du sexe, de la saison, des antécédents familiaux ou de l'hypothyroïdie sur le type d'épisode n'a été mise en évidence.

INTRODUCTION

Le suivi ambulatoire et hospitalier des patients présentant un trouble bipolaire (maladie maniaco-dépressive) confronte le clinicien à la complexité de cette pathologie.

L'approche de cette maladie nous offre à plus d'un niveau, divers angles de vue :

- sur le plan étiopathogénique, nous savons que les facteurs déterminant l'apparition de la maladie sont multiples (génétiques et environnementaux) et encore mal définis (1);
- la symptomatologie, quant à elle, est polymorphe, un même patient pouvant présenter des épisodes cycliques identiques ou opposés. Il en résulte une classification des symptômes en trois catégories définies comme trois types d'épisodes : maniaque, dépressif et mixte (présence à la fois des critères d'épisode dépressif et maniaque) (2, 3);
- quant aux facteurs influençant le type et la fréquence des épisodes morbides, ils seront tantôt inhérents aux patients (hérédité, sexe, âge), tantôt fonction de l'environnement (saison - facteur de stress), tantôt encore iatrogènes (traitements) (1).

Une autre caractéristique de la maladie maniaco-dépressive est sa potentialité de récurrence illustrée par les deux types répertoriés dans le DSM-IV (2) :

INFLUENCE OF HEREDITY, SEX AND SEASON ON THE TYPE OF EPISODE IN BIPOLAR DISORDER

SUMMARY : The aim of this work was to investigate if sex, age, family history, season and hypothyroidism have any influence on the type of episodes (manic, depressive, mixed) seen in bipolar patients. This retrospective study concerns a sample of 208 patients with a diagnosis of bipolar disorder (type I or II), who were admitted in one of two psychiatric centers between July 1996 and June 2000. The sex-ratio was 2.8 females for 1 male. Sex, family history and hypothyroidism were not associated with any type of episode. A higher percentage of depressive episodes was observed in the patients who were older than 50 and the average age of depressive patients was higher than that of other patients. There was no seasonal pattern in this study and the season did not influence the type of episode. The results indicate no influence of sex, season, family history and hypothyroidism on the type of episode presented. On the opposite, age seems to favour depression episode.

KEYWORDS : *Bipolar disorder - Sex - Season - Hypothyroidism*

- trouble bipolaire type I, caractérisé par la présence d'au moins un épisode maniaque franc ou un épisode mixte pendant au moins une semaine alternant avec un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs;

- trouble bipolaire type II, caractérisé par la présence d'au moins un épisode hypomaniaque pendant au moins quatre jours, alternant avec un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs.

La complexité de cette approche est donc manifeste et il nous est apparu intéressant de tenter de clarifier quelque peu l'influence de certaines variables sur le type d'épisode de décompensation thymique.

Pour ce faire, nous avons procédé à une étude rétrospective dans laquelle nous avons étudié les variables suivantes : le sexe et l'âge, la saison, les antécédents familiaux et le traitement thyroïdien de substitution.

MÉTHODOLOGIE

Cette étude rétrospective a été réalisée sur un échantillon de 208 patients. Les données ont été recueillies sur base du Résumé Psychiatrique Minimum (RPM) (4) et des dossiers médicaux relatifs à ces patients.

Caractéristiques de l'échantillon

Il s'agit de patients des deux sexes, de tous âges et qui ont été consécutivement hospitalisés dans l'un des deux centres psychiatriques suivants : 142 à la Clinique Notre-Dame des Anges à Liège et 66 au Centre Hospitalier Sainte-Elisa-

(1) Assistant en Psychiatrie, Université de Liège.

(2) Médecin Directeur, (3) Médecin adjoint, Hôpital de Jour Universitaire "La Clé".

(4) Chef de Service psychiatrique, Centre Hospitalier Sainte Elisabeth-Saint Vincent, site de Rocourt.

(5) Médecin Directeur, Clinique Notre-Dame des Anges, Glain.

beth - Saint-Vincent à Rocourt, de juillet 1996 à juin 2000.

Chez ces patients, un diagnostic de trouble bipolaire de type I ou II, selon les critères du DSM-IV (2), a été posé. La validité de ce diagnostic est limitée. D'une part, le degré de fiabilité du RPM (4) n'a pas encore été évalué et d'autre part, la fidélité interjuge est inappréciable à cause de la multitude de psychiatres enregistrant les données.

Le seul critère d'exclusion était le diagnostic d'un trouble schizo-affectif. La coexistence d'autres diagnostics psychiatriques ou somatiques n'était pas un critère d'exclusion.

A l'admission, les patients présentaient un des trois types d'épisodes : dépressif, maniaque ou mixte, selon le DSM-IV (2).

Variables étudiées

- L'âge et le sexe;
- Les antécédents familiaux ont été explorés systématiquement et nous avons pris en considération la présence ou l'absence d'un trouble thyroïdique au niveau de la famille élargie (ascendants, descendants et collatéraux);
- Les saisons dans ce travail étaient les saisons météorologiques. La date de l'admission à l'hôpital a été prise en considération pour déterminer la saison d'un épisode donné. Cette date ne correspond pas nécessairement à la date du début des symptômes de cet épisode. Mais ceci ne présente pas un biais gênant pour l'étude statistique puisque cet éventuel décalage entre la date du début des symptômes et la date de l'admission est valable pour l'ensemble des patients et les quatre saisons;
- Sur le plan thyroïdien, les patients ont été répartis en deux catégories selon la présence ou l'absence d'un traitement de substitution;
- Il existe d'autres variables déterminantes comme le traitement pharmacologique (antidépresseurs, neuroleptiques, stabilisateurs de l'humeur) et la compliance thérapeutique avant l'admission qui peuvent influencer le type d'épisodes. Ces variables n'étant pas disponibles, elles n'ont pu être étudiées.

Méthode statistique

Pour caractériser la distribution des variables continues (quantitatives), nous avons calculé les paramètres classiques de tendance centrale (moyenne) et de dispersion (écart type). Dans les cas de variables catégorisées (qualitatives), nous avons caractérisé la distribution en calculant les pourcentages des modalités prises par la variable. Pour comparer plusieurs proportions ou pour

mesurer l'association entre deux variables qualitatives, nous avons fait appel au test classique d'homogénéité ou d'indépendance du chi-carré pour tables de contingence. Pour comparer les données quantitatives (l'âge moyen), le test ANOVA a été utilisé. La méthode de régression logistique pas à pas (*stepwise logistic regression*) a été utilisée pour l'analyse multivariée.

Compte tenu de la présence de données manquantes, les calculs statistiques ont toujours été effectués sur l'ensemble des données disponibles. Tous les résultats statistiques ont été considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5 % ($p < 0.05$). Cependant, pour plus de précision, nous avons apprécié la signification statistique en fournissant la valeur exacte de la probabilité de dépassement p .

RÉSULTATS

1. Données démographiques

L'échantillon des 208 patients était composé de 154 femmes (74 %) et 54 hommes (26 %). L'âge moyen des patients de cet échantillon était de 53.4 ans avec 40 % de patients de moins de 50 ans et 60 % de plus de 50 ans. L'âge minimum était de 23 ans, le maximum de 87 ans.

Dans notre échantillon, nous notons un nombre plus élevé de femmes présentant un épisode mixte, même si, statistiquement, cette différence n'est pas significative ($p = 0,15$) (tableau I).

L'âge moyen des patients présentant un épisode dépressif est significativement plus élevé (56,8 ans) que l'âge de ceux qui souffrent d'un état maniaque (50,5 ans) ou mixte (48,9 ans) ($p = 0.002$).

Les résultats selon la catégorie d'âge montrent aussi un pourcentage plus élevé d'épisodes dépressifs chez les patients de plus de 50 ans ($p = 0.02$).

Dans notre étude, on n'observe pas de différence de distribution entre les épisodes maniaques et les épisodes mixtes selon l'âge.

2. Caractéristiques des patients et des épisodes

Parmi les patients, 45 % avaient des antécédents familiaux de troubles thyroïdiques. 19 % des patients recevaient un traitement thyroïdien de substitution et présentaient donc une certaine hypothyroïdie supposée.

Les proportions des épisodes dépressifs, maniaques et mixtes étaient respectivement de 49 %, 38 % et 13 %.

En ce qui concerne la saison, on note un taux légèrement plus élevé au printemps et en été (27 % et 28 %) qu'en automne et en hiver (22 %

et 23 %). Mais, cette différence n'est pas significative ($p = 0.55$).

La distribution des épisodes n'a pas varié par rapport aux antécédents familiaux ($p = 0.49$) (tableaux II et III). Certes, il y a plus de femmes ($n = 73$) que d'hommes ($n = 20$) qui présentent des antécédents familiaux de troubles thyroïdiques, mais l'analyse statistique multivariée étudiant ces deux facteurs n'a montré aucune différence significative ($p = 0.25$).

Dans notre échantillon, l'hypothyroïdie n'a été d'aucune influence significative sur les caractéristiques des épisodes ($p = 0.25$). L'analyse statistique de chaque type d'épisodes n'a pas davantage montré de différence significative en fonction des saisons ($p = 0.64$).

Un test de "probabilité égale" fait pour chaque épisode séparément ne montre pas non plus la prépondérance saisonnière ($p = 0.55$; $p = 0.57$; $p = 0.50$).

DISCUSSION

Sexe

Dans notre étude, le sex-ratio était de 2,8 femmes pour 1 homme, une valeur supérieure à

TABLEAU III. ANALYSE MULTIVARIÉE DU TYPE D'ÉPISODE : ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX ET SEXE (N = 208).

Antécédents familiaux	Total	Femmes	Hommes	p
Oui	93 (100 %)	73 (47 %)	20 (37 %)	0.25
Non	115 (100 %)	81 (53 %)	34 (63 %)	

ce qui est décrit dans la littérature. On peut sans doute expliquer ce phénomène par le fait que nous avons pris en considération l'ensemble des troubles bipolaires de type I et de type II.

De fait, dans le DSM-IV (2) et selon un article de Canceil et coll. (5), le sex-ratio est de 1/1 pour les bipolaires de type I et supérieur à 1 pour les bipolaires de type II. Selon Ey et coll. (1) et d'après Rouillon (6), il est de 1/1; pour Senon et coll. (3), il est de 1.5/1.

Quant à l'influence du sexe sur le type d'épisode présenté, les données des études sont variables. En ce qui nous concerne, nous avons noté un nombre plus élevé de femmes avec un épisode mixte, mais, statistiquement, cette différence n'est pas significative. Donc, d'après nos résultats, le sexe n'influencerait pas le type d'épisode. Par contre, pour Bourgeois et coll. (7), les états mixtes sont plus fréquents chez les femmes.

TABLEAU I. ANALYSE UNIVARIÉE DU TYPE D'ÉPISODE : DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES (N = 208).

Variables	Total (N=208)	Maniaque (N=80)	Dépressif (N=101)	Mixte (N=27)	p
Sexe					0.15
Homme	54 (100 %)	24 (44 %)	27 (50 %)	3 (6 %)	
Femme	154 (100 %)	56 (36 %)	74 (48 %)	24 (16 %)	
Age (années)					0.002
Moyen		50,5	56,8	48,9	
Ecart type		12,1	14,3	14,7	
Minimum		23	26	25	
Maximum		74	87	75	
Nombre		80	101	27	
Catégories d'âge :					
20-49 ans	84 (100 %)	39 (46 %)	31 (37 %)	14 (17 %)	
50-89 ans	124 (100 %)	41 (33 %)	70 (57 %)	13 (10 %)	
Hôpital :					0.13
C.N.D.A..	142 (100 %)	61 (43 %)	65 (46 %)	16 (11 %)	
CH.S-E.S-VR.	66 (100 %)	19 (29 %)	36 (54 %)	11 (17 %)	

TABLEAU II. ANALYSE UNIVARIÉE DU TYPE D'ÉPISODE : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DES ÉPISODES (N = 208).

Variables	Total (N = 208)	Maniaque(N=80)	Dépressif (N=101)	Mixte (N=27)	p
Antécédents familiaux :					0.49
Oui	93 (100 %)	32 (34 %)	47 (51 %)	14 (15 %)	
Non	115 (100 %)	48 (42 %)	54 (47 %)	13 (11 %)	
Traitement thyroïdien :					0.25
Oui	40 (100 %)	11 (27 %)	22 (55 %)	7 (18 %)	
Non	168 (100 %)	69 (41 %)	79 (47 %)	20 (12 %)	
Saison :					0.64
Printemps	55 (100 %)	18 (33 %)	29 (53 %)	8 (14 %)	
Été	59 (100 %)	22 (37 %)	28 (48 %)	9 (15 %)	
Automne	46 (100 %)	16 (35 %)	24 (52 %)	6 (13 %)	
Hiver	48 (100 %)	24 (50 %)	20 (42 %)	4 (8 %)	
Test de probabilité égale (25 % pour chaque saison)	p = 0.55	p = 0.57	p = 0.57	p = 0.50	

Le DSM-IV (2) décrit, quant à lui, une prépondérance plus élevée des épisodes mixtes pour les hommes. Angst (8) observe un taux plus élevé d'épisodes dépressifs chez les femmes et un taux égal d'épisodes dépressifs et maniaques chez les hommes. En conclusion, ces études ne permettent pas de dégager un avis unanime concernant l'influence du sexe sur le type d'épisode.

Age

Angst (8), dans une étude de suivi de 95 patients bipolaires entre 1959 et 1975, n'observe pas d'augmentation de la fréquence de la dépression en fonction de l'âge. Mc Elroy et coll. (9), dans une analyse systématique de 17 études publiées entre 1969 et 1992, observent un âge similaire pour des états mixtes et des états maniaques. Pour Prien et coll. (10), les états mixtes sont caractérisés par une majorité de femmes et un âge plus jeune.

Nous avons observé un âge moyen plus élevé chez les patients présentant un épisode dépressif et un pourcentage plus élevé des épisodes dépressifs après 50 ans. Dès lors, nous nous sommes posés la question suivante : dans le décours de la maladie bipolaire, chez le même patient, la fréquence des épisodes dépressifs augmente-t-elle avec l'âge par rapport à des épisodes maniaques et mixtes ?

Nos résultats ne permettent pas de répondre à cette question. En effet, dans notre échantillon, nous avons pris en considération, aussi bien des épisodes inauguraux que des épisodes ultérieurs. Des études rétrospectives de type longitudinal et prospectives au long cours chez des patients pourront apporter plus de précisions à ce sujet. La confirmation ou l'infirmité de cette hypothèse pourrait influencer les recommandations préconisées pour les traitements par antidépresseurs (par exemple, leur durée et/ou leur maintien) chez les patients bipolaires.

Antécédents familiaux

L'importance du facteur héréditaire dans les troubles bipolaires est bien confirmé (45 % des patients avec antécédents familiaux d'un trouble thymique). Pour Ey et coll. (1), dans les familles de malades, le risque héréditaire paraît au moins 30 fois plus important chez les parents proches. Selon Senon et coll. (3), la prévalence de troubles bipolaires dans la population générale est de 1 %, tandis que chez les parents du 1^{er} degré, elle est de 10 à 20 %. D'après nos résultats, ce facteur héréditaire est légèrement plus important chez les femmes (47 %) que chez les hommes (37 %). En ce qui concerne le type d'épisode de décompensation thymique chez les patients bipolaires, dans

notre étude, nous n'avons pas observé d'influence du facteur héréditaire.

Hypothyroïdie

Le diagnostic d'hypothyroïdie est indirect; il est supposé à partir d'un traitement dit de substitution, mais non d'après une biologie exploratoire de la fonction thyroïdienne. Le nombre de patients hypothyroïdiens pourrait donc être nettement supérieur si une biologie exploratoire avait été systématiquement pratiquée. Parmi nos patients, 19 % avaient un traitement de substitution thyroïdien. Donc, on peut supposer qu'au moins 19 % des patients sont hypothyroïdiens. Ce chiffre est presque quatre fois plus élevé que celui de la prévalence d'hypothyroïdie dans la population générale qui est de 5 % (tout sexe et âge confondus) pour Bilous et Tunbridge (11).

Joffe et coll. (12) ont décrit un taux de 20 % d'hypothyroïdie chez les patients bipolaires. Pour Valle et coll. (13), ce taux est de 9 % chez les bipolaires non traités par le lithium. Dans notre échantillon, ce chiffre est de 26 % parmi les patients avec un traitement par lithium et de 17 % parmi ceux ne recevant pas de lithium au moment de l'étude. Mais, parmi ces derniers, certains pourraient avoir eu un traitement à base de lithium antérieurement.

Par ailleurs, sur le plan thérapeutique, Siquet et coll. (14) ont mentionné un traitement par hormones thyroïdiennes à des doses supra-physiologiques, comme thymorégulateur, chez les patients bipolaires.

Enfin, nous n'avons pas observé d'influence de l'hypothyroïdie sur le type d'épisodes thymiques présenté. Pour Joffe et coll. (12), il n'y a pas non plus de différence de fréquence d'hypothyroïdie entre les états mixtes et non mixtes. Par contre Chang et coll. (15) ont décrit un dysfonctionnement thyroïdien plus fréquent dans les états mixtes.

Ainsi, vu l'ensemble de ces données, la question reste ouverte quant à savoir si le taux élevé d'hypothyroïdies observé chez les patients bipolaires est seulement le résultat d'un effet iatrogène du traitement par lithium, ou si l'hypothyroïdie n'est pas au moins en partie associée à la maladie et cela, en dehors de tout effet iatrogène de lithium. Le diagnostic indirect d'hypothyroïdie et l'absence d'information concernant un éventuel traitement antérieur par lithium nous incitent à la prudence dans nos conclusions.

Saison

Les résultats des diverses études sont variables et parfois mêmes opposés sur ce sujet. Une étude réalisée par Silverstone et coll. (16),

au niveau des deux hémisphères nord et sud, montre une prépondérance des épisodes dépressifs en automne et une absence de caractère saisonnier pour les épisodes maniaques. Sayer et coll. (17) et Mulder et coll. (18), dans deux études réalisées en Nouvelle-Zélande, ont trouvé un pic d'admissions à l'hôpital d'épisodes maniaques au printemps et en été, mais qui était variable d'une année à l'autre. Frangos et coll. (19), en Grèce, ont décrit une variation saisonnière avec un pic d'admissions au printemps pour des épisodes maniaques et dépressifs. Rihmer (20) a décrit une prépondérance des épisodes maniaques au printemps et en automne, alors qu'en été et en hiver, un taux plus élevé d'épisodes dépressifs a été mentionné.

Dans notre étude, nous n'avons pas observé de prépondérance saisonnière pour l'ensemble des 208 patients. D'après nos résultats, la saison n'influencerait pas le type d'épisode maniaque, dépressif ou mixte.

Pourtant la caractéristique saisonnière des troubles thymiques est une observation clinique constatée couramment. Ainsi, le DSM-IV (2) propose un système de classification qui permet de spécifier le caractère saisonnier des troubles de l'humeur, aussi bien dépressif que bipolaire.

Vu l'ensemble de ces données, on pourrait émettre l'hypothèse que la caractéristique saisonnière n'est pas la même chez tous les patients bipolaires. Peut-être devrait-elle être considérée comme le résultat de l'action conjuguée de la maladie et d'autres facteurs qui restent à déterminer. Parmi ces facteurs, on pourrait citer ceux inhérents aux patients (génétiques, sexe) à l'environnement (géographiques) ou les deux (attitudes et comportements psychosociaux).

CONCLUSION

Cette étude rétrospective de 208 patients présentant un trouble bipolaire de type I ou II ne révèle aucune influence du sexe, des antécédents familiaux, de la saison ou de la présence d'une hypothyroïdie sur le type d'épisode observé. Par contre, l'âge des patients souffrant d'un épisode dépressif est statistiquement plus élevé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ey H, Bernard P, Brisset CH.— *Manuel de psychiatrie* 6^{ème} édition. Masson, Paris, 1996.
2. American Psychiatric Association.— *DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Press, Washington, 1994.
3. Senon JL, Sechter D, Richard D.— *Thérapeutique psychiatrique*. Herman, Paris, 1995.
4. Ministère des Affaires Sociales, de la santé publique et de l'Environnement, Administration des Soins de Santé, Cellule Psychiatrique.— *Manuel pour l'enregistrement du résumé psychiatrique minimum*. 2^{ème} édition, 1997.
5. Canceil O, Bouzid R, Olie JP, et al.— Episode inaugural de la maladie bipolaire. *Encéphale*, 1999, **25**, 523-527.
6. Rouillon F.— Epidémiologie du trouble bipolaire. *Encéphale*, 1997, **23**, Spec N°1, 7-11.
7. Bourgeois M, Verdoux H, Henry-Demotes Mainard C.— Manies dysphoriques et états mixtes. *Encéphale*, 1995, **SP VI**, 21-32.
8. Angst J.— The course of affective disorders. Typology of bipolar maniac-depressive illness. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 1978, **226**, 65-73.
9. Mc Elroy SL, Keck PE, Pope HG, et al.— Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry*, 1992, **149**, 1633-1644.
10. Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ.— Treatment of mixed mania. *J Affect Disord*, 1988, **15**, 9-15.
11. Bilous RW, Tunbridge WM.— The epidemiology of hypothyroidism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1988, **2**, 531-540.
12. Joffe RT, Young LT, Cooke RG, Robb J.— The thyroid and mixed affection of states. *Acta Psychiatr Scand*, 1994, **90**, 131-132.
13. Valle J, Ayuso-Gutierrez JL, Abril A.— Evaluation of thyroid function in lithium naive bipolar patients. *Eur Psychiatry*, 1999, **14**, 341-345.
14. Siquet M, Devoitille JM, Legros JJ, Ansseau M.— Les traitements thymorégulateurs par hormones thyroïdiennes dans les troubles bipolaires. *Acta Psychiatr Belg*, 2001, **101**, 24-44.
15. Chang KD, Keck PE, Stanton SP, et al.— Difference in thyroid function between bipolar mania and mixed states. *Biol Psychiatry*, 1998, **43**, 730-733.
16. Silverstone T, Roman S, Hunt N, Mc Pherson H.— Is there a seasonal pattern of relapse in bipolar affective disorder ? *Br J Psychiatry*, 1995, **167**, 58-60.
17. Sayer HK, Marschall S, Mellisop GW.— Mania and seasonality in the southern hemisphere. *J Affect Disord*, 1991, **23**, 151-156.
18. Mulder RT, Cosgriff JP, Smith AM, Joyce PR.— Seasonality of mania in New Zealand. *Aust NZ J Psychiatry*, 1990, **24**, 187-190.
19. Frangos E, Athanassenas G, Tsitourides S, et al.— Seasonality of the episodes of recurrent affective psychoses. *J Affect Disord*, 1980, **2**, 239-47.
20. Rihmer Z.— Season of birth and season of hospital admission in bipolar depressed female patients. *Psychiatry Res*, 1980, **3**, 247-51.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Mortazi, Clinique Notre-Dame des Anges, Rue E. Vandervelde, 67, 4000 Liège.