Laval médical
VOLUME 33 NUMÉRO 9 NOVEMBRE 1962

COMMUNICATIONS

CÉSARIENNE-HYSTÉRECTOMIE * (5 CAS)

André-B. MARQUIS et Roland SCHERRER
de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus

Les césariennes-hystérectomies étant des opérations peu fréquentes, nous avons cru bon de rapporter cinq cas qui nous sont arrivés dans les débuts de notre pratique et, ce, dans une courte période de deux mois.

Premier cas :

M^me^ L. C., âgée de 36 ans, gravida VII, para IV, dont l'accouchement avait été fixé au 6 juin 1958, fut admise à l'hôpital le 28 juin à 11 h. 30 p.m., présentant un faux début de travail. Le cœur fœtal était normal et le fœtus en présentation céphalique, sans engagement. Le lendemain, on lui administra quatre doses consécutives de cinq gouttes de méthylergobasine aux 30 minutes, sans réussir à déclencher le travail. Le même soir, vers 8 heures, on prescrivit cinq unités de pitocin diluées dans 500 cm^3 de soluté glucosé à cinq pour cent, par voie intraveineuse, à la vitesse de 30 gouttes à la minute. Les contractions prirent une intensité telle que, une heure plus tard, on lui donna une injection intramusculaire de 100 mg de démerol avec 50 mg de phénergan. À 11 h. 30 p.m., le médecin traitant et le personnel hospitalier rapportaient ne plus percevoir les contractions utérines, bien que la patiente continuait à se plaindre d'une douleur abdominale aiguë. Cinq autres unités de pitocin furent alors administrées par voie intramusculaire, dans le vain espoir de provoquer l'accouchement, ce qui, bien entendu, n'apporta aucun changement.

Lorsque nous vîmes cette patiente pour la première fois, elle était dans la salle d'accouchement, sous anesthésie générale. L'abdomen était légèrement contracturé et quelque peu distendu ; on pouvait difficilement percevoir une masse globuleuse dans la fosse iliaque droite. Le cœur fœtal demeurait imperceptible. À l'examen vaginal on pouvait noter une présentation céphalique en gauche antérieure, à station −1, et un col complètement dilaté. Dans l'espoir que l'enfant pourrait encore être vivant, nous avons fait une extraction par forceps au détroit moyen ; malheureusement, le fœtus était déjà mort.

Une exploration utérine nous permit ensuite de découvrir une immense déchirure dans la région postéro-latérale, intéressant le segment inférieur et le corps utérin. Nous avons immédiatement procédé à une hystérectomie abdominale subtotale. Les suites opératoires furent normales.

Deuxième cas :

M^me^ G. G., âgée de 39 ans, dans sa cinquième grossesse, est admise d'urgence à l'hôpital à la trente-sixième semaine, pour une hémorragie va-

* Reçu pour publication le 27 avril 1962.

ginale abondante. Le lendemain de son admission, l'hémorragie s'arrête spontanément ; à l'examen, on note un abdomen sans particularité, le fœtus occupant toutefois une position transverse. Le cœur fœtal est normal, et l'examen vaginal révèle un col non dilaté et long. Une radiographie simple de l'abdomen vient confirmer le diagnostique de *placenta prævia* central. Étant donné que l'hémorragie est sous contrôle, nous décidons de garder la patiente sous surveillance, pendant deux autres semaines. À la trente-huitième semaine, nous procédons à une césarienne longitudinale basse ; un fœtus mâle est accouché sans difficulté, et le placenta situé sur le segment inférieur, couvrant le col utérin, se décolle facilement. Environ 30 minutes après l'intervention, apparut une hémorragie vaginale, nécessitant deux transfusions. Toutefois, le fond utérin demeurait bien contracté, ce qui nous fit soupçonner l'existence de sinus béants au niveau du segment inférieur. Étant donné la persistance de l'hémorragie, en dépit de toute médication, nous avons dû nous résoudre à intervenir. Nous avons donc pratiqué une hystérectomie qui fut totale puisque la source de l'hémorragie semblait parvenir du col. En effet le rapport anatomo-pathologique mentionna la présence de sinus ouverts au niveau du segment inférieur. La patiente est aujourd'hui vivante et en bonne santé.

Troisième cas :

Il s'agit de M^me^ G. R., 28 ans, enceinte pour la deuxième fois qui devait accoucher le 19 août 1958. Le 3 août, vers midi, elle accusa soudainement une douleur abdominale continue ; malheureusement, elle ne fut hospitalisée que 12 heures plus tard. À l'admission, bien qu'elle ne présentait aucun signe de choc, l'examen de l'abdomen révéla un utérus ligneux et un cœur fœtal imperceptible. À l'examen vaginal, le col était dilaté à deux cm, sur une présentation céphalique non engagée. Nous avons immédiatement pratiqué une amniotomie dans l'espoir de provoquer un accouchement rapide. Après une heure d'attente, comme il ne se faisait aucun progrès, nous avons donc opté pour une césarienne en dépit du fait que nous soupçonnions une mort fœtale. Un dosage du fibrinogène, fait avant l'intervention, se révéla normal.

À l'ouverture de l'abdomen, nous avons constaté un utérus plus large qu'à l'ordinaire, très tendu, et d'une coloration noirâtre. Tout le péritoine pelvien était le siège d'une infiltration hémorragique généralisée. Au moyen d'une incision longitudinale basse, nous avons extrait un fœtus mort-né, suivi par un placenta complètement décollé, recouvrant un énorme hématome rétroplacentaire. Après la fermeture de l'incision en deux surjets, l'utérus demeurait atonique en dépit de massages et d'ocitociques ; nous avons pratiqué une hystérectomie subtotale. Les suites opératoires furent normales.

Quatrième cas :

M^me^ A. L., âgée de 36 ans, à terme, fut admise à l'hôpital après sept heures de travail. Bien que les contractions fussent presque continues, aucune dilatation cervicale ne fut perçue à l'examen digital. Un examen au spéculum révéla un dôme vaginal, rempli d'adhérences et un orifice cervical inexistant. Une césarienne fut pratiquée, et l'exploration de la cavité utérine révéla l'absence de canal cervical. L'opération se termina par une hystérectomie subtotale. La patiente avoua par la suite avoir tenté de s'avorter avec des tablettes de permanganate de potassium.

Cinquième cas :

M^me^ H. B., âgée de 35, gravida III, para I, devait accoucher le 15 juillet 1958. Dans le dernier mois de sa grossesse, elle présenta des signes d'intoxication gravidique qui furent jugulés par la médication habituelle.

Le 15 juillet elle fut admise à l'hôpital, présentant une hémorragie vaginale modérée, sans toutefois accuser de douleurs. Au moment de l'examen l'état général était bon, la tension normale, et l'abdomen sans particularité. Le col était dilaté à deux cm sur une présentation céphalique non engagée. Une radiographie de l'abdomen ne put mettre en évidence de *placenta prævia.* Un déclenchement médical fut tenté par l'administration goutte à goutte de pitocin

dilué. Après deux à trois heures de contractions légères, l'hémorragie sembla vouloir augmenter, sans qu'il y ait de progrès dans la dilatation du col. Une césarienne fut donc pratiquée, et l'on trouva un enfant mâle en parfait état. Le *placenta*, toutefois, se révéla être du type menbraneux et *accreta* puisque aucun plan de clivage ne put être mis en évidence. Nous avons donc pratiqué une hystérectomie subtotale dont les suites opératoires furent normales.

DISCUSSION

Bien que chacune de ces hystérectomies ait été faite pour une raison différente, elles ont toutes été pratiquées à l'occasion d'un accouchement ou d'une césarienne, et peuvent, à ce titre, nous permettre de tirer certaines conclusions.

Tout d'abord, il convient de remarquer que ces hystérectomies ont été pratiquées d'urgence ; elles étaient indiquées, soit par l'aspect macroscopique de l'utérus ou par l'état critique de la patiente. Dans la série qui nous intéresse, il n'y a pas eu de mort maternelle ; une de ces patientes a dû subir une hystérectomie totale et bien qu'elle ait été en état de choc au début de l'intervention, elle la supporta très bien. C'est pourquoi, nous croyons que nous devrions pratiquer l'hystérectomie totale, même quand il s'agit d'une césarienne-hystérectomie.

ANALYSES QUANTITATIVES DE L'ACIDE DÉSOXYRIBONUCLÉIQUE *IN SITU* PAR CYTOSPECTROPHOTOMÉTRIE

I. Description de l'appareillage (cytospectrophotomètre) *†

Robert GARNEAU, F.R.C.P. (C)

La photométrie consiste à mesurer l'absorption par un objet du faisceau lumineux qui le traverse. Dans la spectrophotométrie, le flux lumineux est monochromatique. La cytospectrophotométrie consiste à mesurer la quantité de lumière monochromatique absorbée par une cellule. La cytospectrophotométrie peut être appliquée soit à des structures cytoplasmiques, soit à des éléments nucléaires, soit aux deux à la fois.

Depuis quelques mois nous avons entrepris des mesures quantitatives cytospectrophotométriques de l'acide désoxyribonucléique (ADN) contenu dans le noyau de différentes cellules. Ces analyses quantitatives sont dites *in situ* parce qu'elles sont faites sur des coupes histologiques et qu'elles étudient des noyaux pris isolément.

Nous donnerons dans cette note la description de l'appareil que nous utilisons.

Description du cytospectrophotomètre :

Notre cytospectrophotomètre a été construit, avec quelques modifications, selon les données fournies par Swift et Rasch (3). Il est composé essentiellement de quatre parties : une source lumineuse, un monochromateur (figure 1, mc), un microscope et un système photométrique.

Source lumineuse :

La source lumineuse est une lampe à bas voltage de marque Osram (8 110, 6V5 A). Elle est située à l'entrée du monochromateur. Elle n'apparaît pas sur la figure 1. Cette lampe est alimentée par le secteur et un transformateur permet d'en contrôler l'intensité lumineuse. Afin d'obtenir un courant régulier, un stabilisateur de voltage (figure 1, s) est interposé entre la lampe et le secteur. Nous employons un stabilisateur de marque Sorensen (*Sorensen Electronic AC Voltage Regulator*), qui permet un courant stable de

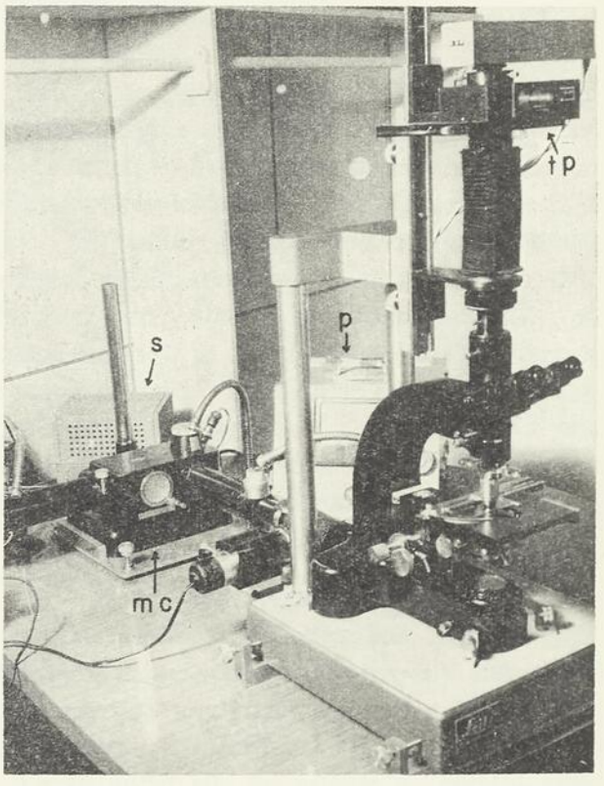


Figure 1. — Cytospectrophotomètre (voir les explications dans le texte).

115 volts, avec des variations de ±0,1 pour cent si le courant du secteur varie entre 95 et 125 volts.

À la sortie de la source lumineuse, il y a un diaphragme-iris et une lentille convergente. Celle-ci permet de mettre au foyer le filament de la lampe sur la fente d'entrée du monochromateur.

* Travail du Département d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine de l'université Laval. Directeur : professeur Carlton Auger.

† Ce travail a été rendu possible grâce à un octroi de l'Institut national du cancer du Canada.

Monochromateur (figure 1, mc) :

Nous utilisons le « Monochromateur Leitz à haute puissance », qui permet d'obtenir des longueurs d'onde variant de 360 à 1 000 mu (ou 3 600 à 10 000 Å).

Changement des longueurs d'onde :

La technique employée pour les mesures est la méthode à deux longueurs d'onde de Patau (2), que nous décrirons dans une note subséquente. Cette méthode oblige l'observateur à faire de fréquents changements de la longueur d'onde, ce qui présente plusieurs inconvénients : perte de temps, manque de précision et obligation d'éclairer le tambour gradué qui fait tourner le prisme du monochromateur. Dans le but d'éliminer ces inconvénients, nous avons ajouté au monochromateur un moteur électrique réversible (de marque Bodin) (figure 2, M), opéré par deux boutons-pression (B) placés près de l'observateur. Le moteur tourne le tambour du prisme dans les deux sens de rotation. Deux vis ajustables (V) permettent un arrêt aux deux longueurs d'onde choisies pour les mesures. Par le bruit entendu lorsque la vis bute sur le cran d'arrêt, l'observateur réalise que le prisme a atteint la position voulue. Ainsi, les manipulations peuvent être faites à l'obscurité, les longueurs d'onde sont toujours les mêmes à chaque noyau et les opérations sont beaucoup plus rapides.

Microscope :

Le microscope utilisé est un Ortholux (Leitz). Un *miroir* à surface primaire est disposé dans la base du microscope. Le *condensateur* a une ouverture numérique de 1,40. Il est aplanatique, à trois lentilles et à immersion avec une monture centrable. Un diaphragme-iris permet d'en réduire l'ouverture numérique à une valeur d'environ 0,25. Nous employons un objectif à immersion 100 X dont l'ouverture numérique est de 1,30. L'image produite par l'objectif passe par un oculaire 6× dans lequel est incorporé un diaphragme-iris. L'image est encore agrandie par suite de la distance entre l'oculaire et la tête photométrique (figure 1, Tp). Celle-ci est reliée

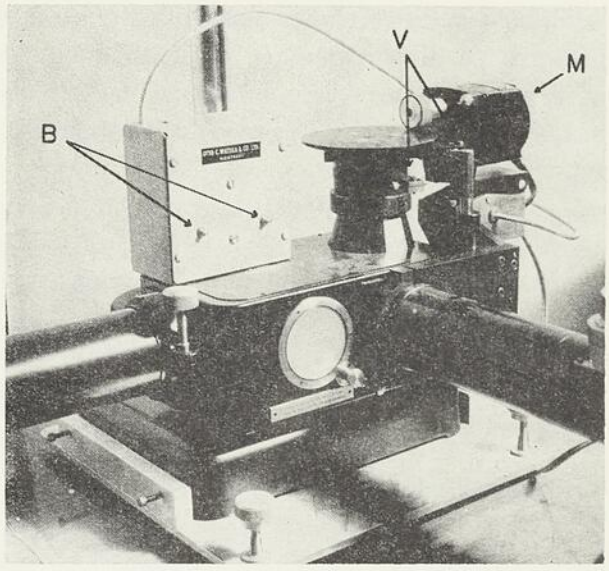


Figure 2. — Un moteur réversible (M), fixé sur le monochromateur Leitz, permet un changement automatique de la longueur d'onde.

au microscope par un soufflet extensible. Au-dessous de la tête photométrique il y a un autre diaphragme-iris.

Tête photométrique (figure 1, tp) : *

Elle est formée d'un disque tournant, percé de 25 trous de diamètres connus. Ceux-ci ont été mesurés au comparateur. Au-dessus de ce disque perforé, se trouve un prisme à réflexion totale, déplaçable, qui permet de voir la position du noyau et de faire le choix du trou approprié selon les dimensions du noyau à mesurer. Au-dessus, il y a une lentille collectrice qui concentre la lumière (qui passe par le noyau et par le trou), sur un point de la cathode du tube photomultiplicateur. La cellule photo-électrique est attachée par une monture centrable, de telle sorte que la partie la plus sensible de la cathode peut être placée dans le point de convergence de la lumière, ce qui augmente la sensibilité du système photo-électrique.

Photomètre (figure 1, p) :

Le tube photomultiplicateur est relié à un *Photovolt Multiplier Photometer, Model 520-M.*

* Les plans de la tête photométrique nous ont été fournis par le docteur George Setterfield, du National Research Council, qui les a dessinés avec l'aide du docteur S. T. Bayley.

L'illumination de Kohler est réalisée grâce à la présence de diaphragmes et de lentilles situées à la sortie de la source lumineuse (entrée du monochromateur) et à la sortie du monochromateur.

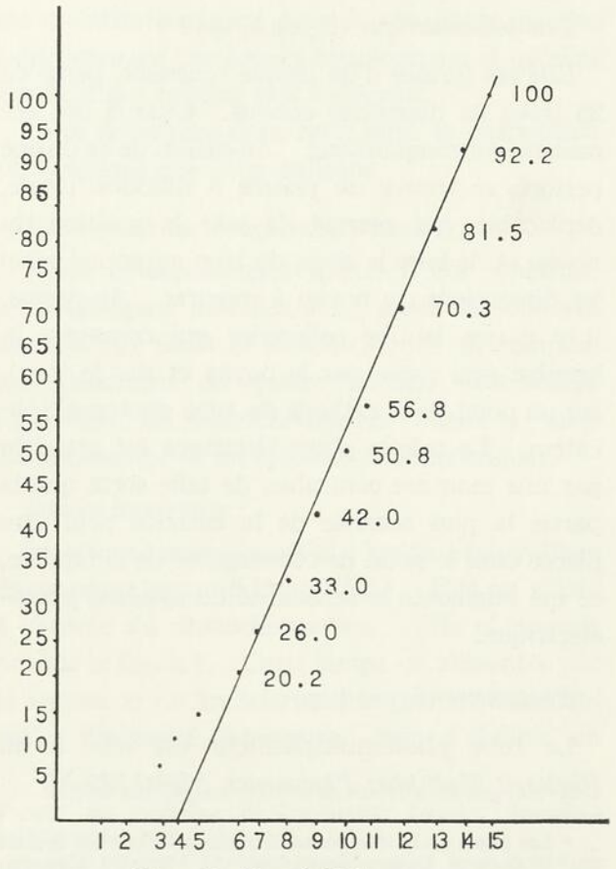
Centrage :

Les montures centrables du condensateur, de l'objectif et de la tête photométrique nous permettent de centrer l'appareil, c'est-à-dire de placer le faisceau lumineux dans l'axe optique du microscope.

Évaluation de l'appareillage :

Dans le but d'évaluer l'efficacité d'un cytospectrophotomètre, différentes épreuves ont été proposées (3). Nous en avons pratiqué quelques-unes et voici les résultats de deux d'entre elles.

Le test d'alignement (*linearity test*) permet de contrôler l'alignement dans l'axe optique des différentes parties du cytospectrophotomètre. Il consiste à faire passer un faisceau lumineux à travers une zone homogène et à établir les rapports entre la surface des trous et l'intensité de la lumière transmise. Les chiffres obtenus, disposés sur un graphique, doivent représenter une ligne droite, du moins pour les trous qui servent aux mesures (1 et 3). La figure 3 représente le test d'alignement fait sur notre cytospectrophotomètre. Les chiffres en ordonnée représentent la transmission, ceux en abscisse, le numéro de chaque trou. Ces derniers chiffres ont été placés sur l'abscisse aux endroits correspondant aux surfaces des trous, exprimées en mm^2. On constate que les lectures photométriques observées avec les trous 6 à 15, qu'on emploie habituellement, représentent un rapport « linéaire », donc un bon alignement de l'appareillage. Les trous 3, 4 et 5 sont situés au-dessus de la ligne droite, mais ne servent pas dans les mesures que nous pratiquons.



Figue 3.—Test de l'alignement.

Un autre test permet de vérifier l'expérience de l'observateur et également le fonctionnement de l'appareil. Il consiste à faire des mesures d'ADN sur des noyaux de cellules hépatiques d'un rat ou d'une souris adulte. S'il y a un minimum d'erreurs occasionnées par l'appareil et si l'observateur a une certaine expérience, deux ou trois groupes nucléaires distincts, sans classes intermédiaires, doivent être trouvés. Un premier groupe, appelé « diploïde », correspond aux noyaux dont la teneur moyenne en ADN équivaut à celle des cellules somatiques témoins. Une deuxième classe nucléaire doit comprendre des noyaux « tétraploïdes », c'est-à-dire des noyaux contenant deux fois la quantité normale d'ADN des cellules somatiques témoins. Enfin, occasionnellement, il sera trouvé un noyau dit « octoploïde » (3).

Les mesures d'ADN que nous avons pratiquées sur des cellules hépatiques de rat adulte (figure 4) donnent un histogramme dont l'aspect est superposable aux observations des autres auteurs. En ordonnée, est exprimé le nombre de noyaux mesurés et en abscisse, la quantité d'ADN en unités arbitraires.

Sur le graphique du haut, on peut lire la teneur moyenne en ADN de huit lymphocytes témoins ;

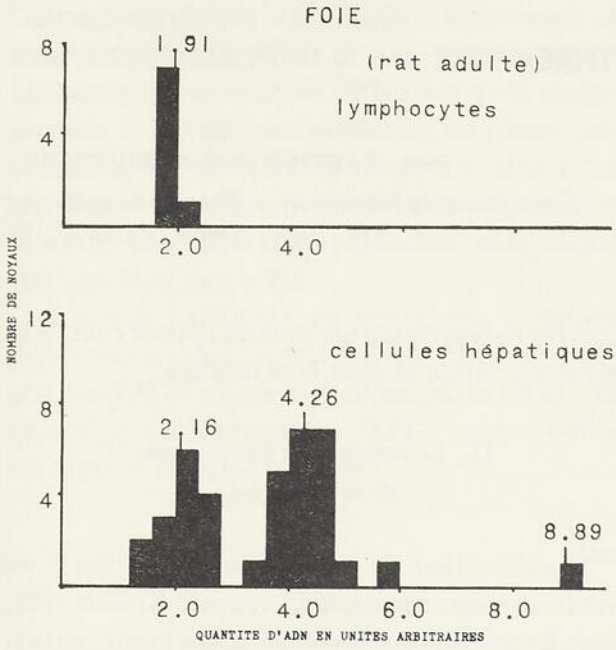


Figure 4. — Mesures d'ADN sur des cellules hépatiques de rat adulte.

celle-ci est de 1,91 unité arbitraire (U.A.). Sur le graphique du bas, trois classes nucléaires distinctes sont observées : un premier groupe, dont la teneur moyenne en ADN est de 2,16 U.A., est donc formé de noyaux « diploïdes » ; un deuxième groupe a une teneur moyenne en ADN qui est à peu près le double de celle du premier groupe. il est appelé « tétraploïde » ; enfin un noyau est dit octoploïde, parce que contenant 8,89 U.A. d'ADN, soit quatre fois la quantité d'ADN des noyaux appelés « diploïdes ». Le graphique démontre donc que notre appareil occasionne un minimum d'erreurs et de plus, que le facteur « subjectif » est négligeable.

RÉSUMÉ

Dans le premier d'une série d'articles sur l'analyse cytospectrophotométrique de l'ADN, l'auteur décrit le cytospectrophotomètre qu'il emploie pour pratiquer des mesures quantitatives *in situ* de l'acide désoxyribonucléique contenu dans des noyaux colorés par la méthode de Feulgen.

Après la description des quatre parties essentielles qui composent l'appareillage (source lumineuse, monochromateur, microscope et système photométrique), il expose les quelques tests qui ont été pratiqués dans le but d'évaluer l'efficacité du cytospectrophotomètre.

* * *

Différentes parties du cytospectrophotomètre ont été construites par la maison Otto C. Watzka, de Montréal, qui a également assemblé l'appareillage.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEUCHTENBERGER, C., Quantitative determination of DNA in cells by Feulgen microspectrophotometry, General cytochemical methods, vol. I, pp. 219-278, *Academic Press, Inc.*, New-York, 1958.
2. PATAU, K., Absorption microphotometry of irregular-shaped objects, *Chromosoma*, **5** : 341-362, 1952.
3. SWIFT, H. H., et RASCH, E., Physical techniques in biological research, vol. III, chap. 8, pp. 355-400, *Academic Press, Inc.*, New-York, 1956.

LE MÉTABOLISME PHOSPHORÉ DES ÉRYTHROCYTES

III. La glycolyse des globules rouges humains *

Pierre CARTIER et Marc BOUCHARD †

Laboratoire de biochimie — Faculté de médecine
149, rue de Sèvres, Paris (XV^e^)

Il y a maintenant plus d'un siècle, en 1854, que Pavy (53) a constaté que le glucose disparaît rapidement du sang après son prélèvement *in vitro* et que le sang s'acidifie. Claude Bernard, en 1876, a également signalé le phénomène. Et si, à cette disparition du glucose sanguin, Lépine donna en 1890 son nom de « glycolyse » qu'il a depuis conservé (40), ce n'est qu'à partir de 1910 que les travaux se succèdent qui cherchent :

— d'une part, à localiser dans la phase cellulaire ou plasmatique le mécanisme responsable de l'abaissement de la glycémie *in vitro* ;

— d'autre part, à en préciser le mécanisme biochimique.

I. *La localisation du système glycolytique sanguin*

Les premiers, Rona et Doblin (61) ont montré que l'activité glycolytique est liée à la présence des cellules sanguines. Levene et Meyer (41) localisent cette activité dans les leucocytes, mais Rona et Arnheim (60), puis MacLeod (46) démontrent que les globules rouges glycolysent également. Le premier travail qui cherche à préciser la part qui revient *in vitro* aux deux types cellulaires est celui de MacLean et Weir (45) qui montre que l'utilisation du glucose par les leucocytes est de 200 à 1 000 fois celle des hématies. Ces conclusions sont confirmées par Hsu (31) et plus récemment par Bird (10) : compte tenu de la grande disproportion du nombre des globules rouges et des leucocytes, ce dernier considère que l'activité glycolytique du sang normal est surtout due aux globules rouges et que la participation des leucocytes ne représente pas plus de 12 pour cent de la glycolyse totale et peut être négligée.

II. *Le mécanisme biochimique de la glycolyse*

L'acidification du sang signalée par Pavy au siècle dernier correspond, comme Kraske (38), puis Evans (25) l'ont montré, à une accumulation d'acide lactique, qui provoque l'effondrement de la réserve alcaline et l'abaissement du pH *in vitro*. Cette disparition du glucose est de nature enzymatique, et l'addition au sang prélevé de substances dont le rôle inhibiteur sur certains enzymes était connu (telles le fluorure ou le monoïodacétate) est capable de freiner ou de supprimer cette glycolyse. Le mécanisme en est essentiellement anaérobie et la voie glycolytique a été définie par les travaux modernes : c'est la voie d'Embden-Meyerhof.

Les divers substrats intermédiaires qui se forment aux dépens du glucose ont été identifiés et dosés en particulier par les méthodes modernes de chromatographie sur papier (19 et 26) ou sur résines échangeuses (5). Les divers systèmes enzymatiques ont pour la plupart été isolés et leur activité déterminée (20). Les données actuelles sur la voie glycolytique normale de l'hématie sont rassemblées dans le tableau I et la figure 1. Ce schéma de dégradation appelle quelques commentaires.

a) D'abord, un phosphodérivé y figure qui n'apparaît pas habituellement parmi les termes de la glycolyse et qui s'accumule dans l'hématie de l'homme à un taux élevé, puisqu'il représente prés de 70 pour cent du P acidosoluble et plus de 90 pour cent du P des esters : c'est l'acide 2-3-

---

* Travail publié simultanément dans la *Revue française d'études cliniques et biologiques*.

† Boursier du Conseil médical des recherches du Canada.

diphosphoglycérique (2-3-DPG). Cet ester se forme dans un cycle réduit, dit « cycle de Rapoport-Luebering qui se situe en dérivation de la chaîne normale au niveau de l'oxydation du triosephosphate. Cette déviation place le 2-3-DPG à un carrefour entre deux possibilités de dégradation et assure une importante régulation métabolique (tableau II et figure 2) :

— la voie habituelle, en transférant le radical 1-phosphoryle de l'acide 1-3-DPG (riche en énergie) sur l'ADP assure une recharge de l'ATP, et l'acide 3-phosphoglycérique (3-PG) qui en résulte est dégradé en acide lactique ;

— dans la déviation de Rapoport-Luebering, une phosphomutase donne naissance à de l'acide 2-3-diphosphoglycérique qui normalement s'accumule, mais qui, en cas de déplétion glucidique de la cellule [comme cela s'observe au cours de la conservation du sang (8)], peut être déphosphorylé par une phosphatase spécifique en acide phospho-3-glycérique, qui rejoint alors la voie de dégradation précédente : dans ce cas, une liaison phosphoryle riche en énergie est perdue : la recharge d'ATP qui intervenait dans la voie d'Embden-Meyerhof au stade d'oxydation du triose-phosphate ne se produit pas.

Tableau I

Les enzymes de la glycolyse d'Embden-Meyerhof dans l'érythrocyte normal

Concentration du substrat			Activité de l'enzyme				Concentration du coenzyme		
Substrat	Concentration	Références	Réaction n°	Enzyme	Activité	Références	Coenzyme	Concentration	Références
			1	Phosphorylase		(21)			
Glucose-1-P	0 (?)	(5)	2	Phospho-glucomutase	33	(52)	Glu-1,6-P	210	(5)
Glucose	4 300		3	Hexokinase	2,3	(7)	ATP	670 750 950	(19) (26) (33)
Glucose-6-P	80-100	(5)	4	Phospho-hexoisomérase	1 050	(15)		820	(47)
Fructose-6-P	10-20	(5)	5	Phospho-fructokinase	45	(11)	ATP		
Fructose-1,6-P	60-120 475	(5) (26)	6	Aldolase	1,5	(12)			
Glycéraldéhyde P P-dihydroxyCét	420	(25)	7	Phospho-Triose-isomérase	5 300	(44)			
P-Glycéraldéhyde	?		8	Ph°Glycéraldéhyde-deshydrog.	300	(44)	DPN		
1,3-Ph°Glycérate	?		9	Ph°-Glycérate kinase	190	(44)	ADP	310 320 170 140	(19) (26) (33) (47)
Ph°-3-Glycérate	?		10	Ph°-Glycérate mutase			2,3-diPhz-Glycérate	4 100	(26)
Ph°-2-Glycérate	?		11	Énolase	140	(44)			
Ph°-énol-Pyruvate			12	Ph°-Énolpyruvate kinase	280	(44)	ADP		
Pyruvate Lactate	900	(9)	13	Lactico-déshydrogénase	1 185	(44)	DPN	?	
Glucose-1-P	0 (?)		14	UDPG-pyro-phosphorylase	1,3	(34)	UTP	?	
UDPG	60	(47)	15	UDPG-glycogène transférase	?				

Les activités sont exprimées en µMoles de substrat utilisées/heure/ml GR.
Les concentrations en substrats sont exprimées en µMoles/ml GR.
(Les chiffres entre parenthèses figurent les références bibliographiques.)

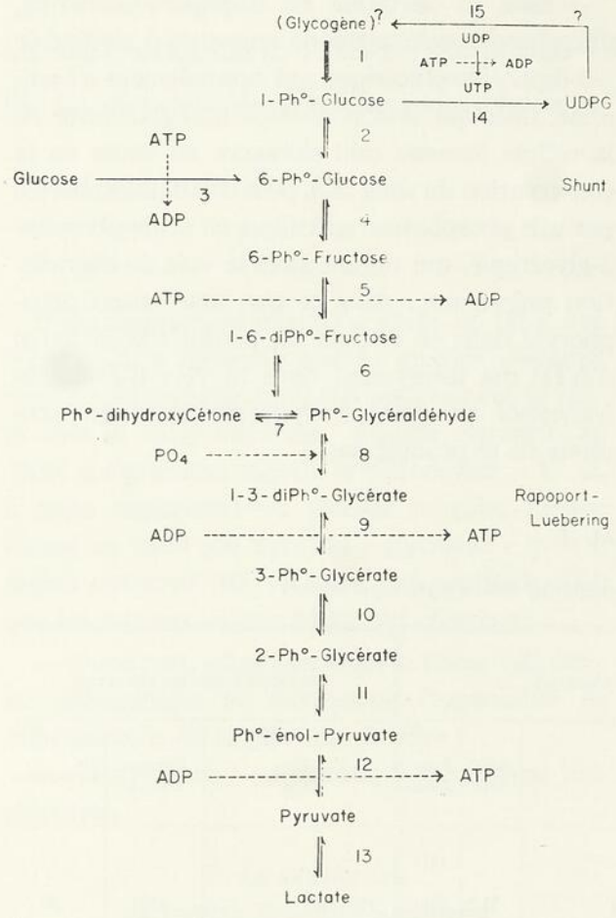


Figure 1. — Représentation schématique des données actuelles sur la voie glycolytique normale de l'hématie.

Si la phosphorylation initiale du glucose (qui conditionne son utilisation par la cellule) nécessite la présence d'ATP, déphosphorylé en ADP, il est actuellement bien établi que l'absence d'ADP et d'orthophosphates provoquent un freinage presque complet du processus de glycolyse. Or, il ne semble pas que la concentration intracellulaire en PO^4 puisse constituer le facteur limitant dans le cas de l'hématie : si le mécanisme de pénétration de PO^4 dans l'érythrocyte est encore controversé, il est vraisemblable qu'il n'est pas univoque et qu'il correspond en partie à un phénomène de diffusion passive, réglé par le gradient positif de concentration qui existe entre plasma et globule. Le freinage constaté est surtout provoqué par la baisse de concentration de l'ADP intracellulaire. Comme l'absence de réactions de synthèse dans l'hématie limite les besoins en ATP (dont sa déphosphorylation en ADP), comme par ailleurs la dégradation phosphatasique de l'ATP en ADP n'a pas lieu dans la cellule intacte (l'AT-

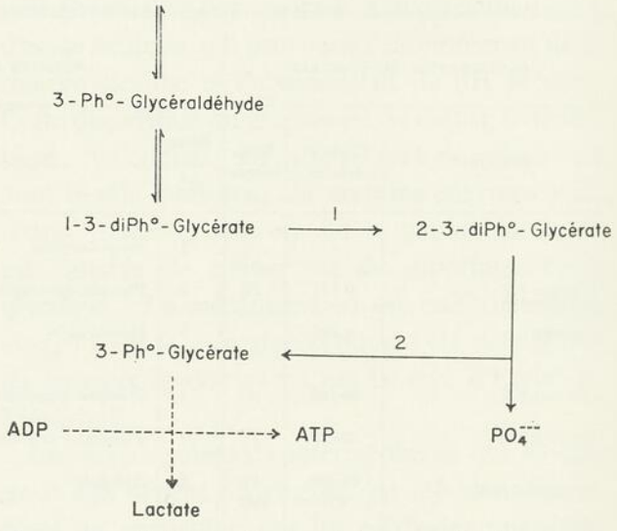


Figure 2. — Schéma illustrant le cycle de Rapoport-Luebering.

Tableau II

Les enzymes du cycle de Rapoport-Luebering

Concentration du substrat			Activité de l'enzyme				Concentration du coenzyme
Substrat	Concentration	Référence	Réaction n°	Enzyme	Activité	Références	
1,3-diPh°-Glycérate	?		1	Diph°-Glycérate mutase		(57) (59)	?
2,3-diPh°-Glycérate	4 100	(26)	2	Diph°-Glycérate Phosphatase		(48) (58)	?

Pase liée au stroma est sans action sur l'ATP intracellulaire), la dérivation de Rapoport-Luebering représente pour l'érythrocyte la double possibilité :

— d'une part, d'assurer une dégradation glucidique avec un bilan de recharge en ATP moindre que celui de la voie normale d'Embden-Meyerhof, donc laissant disponible une plus grande réserve d'ADP ;

— d'autre part, d'accumuler, sous forme de 2-3-DPG, une réserve glucidique et énergétique non négligeable [1] utilisable pour maintenir un métabolisme réduit lorsque le glucose vient à faire défaut.

b) La concentration élevée en glucose-1-6-diphosphate, démontrée par Bartlett (5) est plus difficilement interprétable. Si cet ester ne figure pas parmi les termes intermédiaires de la chaîne de glycolyse d'Embden-Meyerhof, il y joue cependant un rôle en réglant comme phosphodérivé intermédiaire l'équilibre entre le glucose-1-phosphate et le glucose-6-phosphate. À ce titre, il ne devrait apparaître dans l'hématie qu'à de très faibles concentrations. Par ailleurs, la présence de glucose-1-6-diphosphate devrait correspondre à celle du glucose-1-phosphate [l'ester des Cori fait défaut (5)] et traduire l'existence d'un processus de glycogénolyse.

c) La présence de glycogène dans les globules rouges est contestée. Si Wagner (70) n'a pu déceler le polyholoside, il n'est pas exclu qu'il en existe des traces et qu'une faible glycogénolyse se superpose à la glycolyse (2 et 6). Il est d'ailleurs curieux de rappeler que Cornblatt et ses collaborateurs (21) ont caractérisé une activité phosphorylasique, catalysant la réaction :

$$\text{Glycogène} + PO^4 \longrightarrow \text{Glucose}-1-\text{phosphate}$$

Comme le note Bartlett (6), cette réaction pourrait contrôler en partie la pénétration de PO^4 dans l'hématie en l'introduisant directement dans un phosphodérivé de la chaîne. Que l'on n'ait pu déceler de glucose-1-phosphate pourrait s'expliquer par l'action de l'UDPG-pyrophosphorylase en présence d'UTP [ce dernier identifié par Schweiger et Rapoport (66)], donnant naissance à de l'UDPG (uridine-diphospho-glucose), décelé par Mandel (47).

Le fait d'avoir mis en évidence les activités enzymatiques correspondant aux réactions précédentes ne suffit pas pour affirmer une participation de la glycogénolyse. Il faut se défier du raisonnement finaliste qui incite à admettre l'existence d'un métabolisme dont tous les termes n'ont pas été identifiés, sur la seule présence de certains enzymes dont on connaît la participation dans d'autres tissus. Et l'on doit s'en défier plus spécialement dans le globule rouge, où plusieurs systèmes enzymatiques ont été décelés qui ne jouent aucun rôle biochimique, mais qui constituent des vestiges de chaînes métaboliques de l'érythroblaste ou du réticulocyte, dont les autres termes ont disparu au cours de la maturation.

L'accumulation d'acide lactique, concomitante à la disparition du glucose, ressort d'un mécanisme essentiellement anaérobie. Placé en aérobiose, le globule rouge humain utilise très peu d'oxygène (QO^2—0,02), alors que les globules rouges nucléés ou les réticulocytes ont une consommation plus importante (respectivement 0,17 et 1 à 1,9). La signification de cette faible consommation d'oxygène est encore très controversée, mais il paraît toutefois exclu qu'elle puisse traduire un processus respiratoire. Car les modifications de la structure intracellulaire qui interviennent au cours de la maturation de la cellule rouge entraînent la disparition du noyau et des inclusions mitochondriales. Donc, les systèmes actifs qui s'y trouvent normalement localisés, c'est-à-dire la chaîne de transporteurs d'électrons et la presque totalité des enzymes du cycle tricarboxylique sont absents dans l'érythrocyte à l'état de maturité.

Si l'on s'en tient à la définition de la « glycolyse », c'est-à-dire la disparition du glucose de la cellule, un second mécanisme se superpose dont la mise en évidence est plus récente et qui a été identifié à partir d'un ancien travail de Warburg (71 et 72) : il existe dans le globule rouge une

1. Dans l'érythrocyte, les concentrations en glucose et en 2-3-DPG sont sensiblement égales : 4,3 μmoles par ml.

déshydrogénase capable d'oxyder spécifiquement le glucose-6-phosphate en acide phospho-6-gluconique. Ce système constitue le premier terme de la voie des pentoses-phosphates (ou *shunt* des hexoses monophosphates) de Dickens-Horecker (tableau III et figure 3). Cette voie de glycolyse oxydative ne participe que pour une faible part à la disparition du glucose (moins de dix pour cent). Elle n'entraîne pas de consommation d'oxygène, car le TPNH formé (les déshydrogénases du glucose-6-phosphate et de l'acide phospho-6-gluconique ont pour coenzyme le triphosphopyridine nucléotide ou TPN) ne cède pas ses hydrogènes à la chaîne de transport, qui fait défaut le TPNH intervient dans le maintien physiologique de l'hémoglobine sous sa forme réduite, couplé avec une méthémoglobine réductase qui a été isolée (27 et 32).

ÉTUDE DE LA GLYCOLYSE

I. *Son expression*

Le mode d'expression de l'activité glycolytique — et d'une manière plus générale celui de toutes ses activités enzymatiques — varie selon les auteurs. Les valeurs relevées dans la littérature sont rapportées :

— soit au ml de sang total ;
— soit au ml de globules rouges ;
— soit au gramme de globules rouges ;
— soit à un nombre déterminé de cellules ; ($1{,}10^9$ ou $1{,}10^{10}$).
— soit au mg de protéines globulaires ;
— soit au poids sec des cellules.

Les deux dernières représentations sont généralement employées dans les expériences où la glycolyse est mesurée manométriquement en flacon de Warburg.

Il est évident que les activités déterminées sur les globules rouges isolés éliminent la participation glycolytique des leucocytes : les résultats rapportés ici sont exprimés en ml de globules rouges, mode d'expression qui élimine les variations de l'hématocrite ou de la numération. Nous figurerons également les valeurs calculées par rapport au sang total. Les résultats empruntés à d'autres auteurs et exprimés différemment sont recalculés

TABLEAU III

Les enzymes du shunt *des hexoses monophosphates dans l'érythrocyte normal*

Concentration du substrat			Activité de l'enzyme				Concentration du coenzyme		
Substrat	Concentration	Références	Réaction n°	Enzyme	Activité	Références	Coenzyme	Concentration	Références
Glucose-6-Ph	80-100	(5)	1	Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase	38	(44)	TPN	15 26	(5) (47)
6-Ph°-Gluconate	?		2	6-Ph°-Gluconate-Déshydrogénase	57	(49)	TPN		
5-Ph°-Ribulose	??		3	Ph°-Cétopentoses Épimérase					
5-Ph°-Ribose	traces	(5)	4	Ph°-Ribose Isomérase	3 200 5 800	(14)			
5-Ph°-Ribose 5-Ph°-Xylulose 4-Ph°-Érythrose	? ?		5	Transcétolase	2,8- 7,8	(13)	TPP	0,5	(67)
Ph°-Glycéraldéhyde 7-Ph°-Sédoheptulose	?		6	Transaldolsase					
Ph°-Glycéraldéhyde			7	Aldolase	1,4	(12)			

en adoptant comme base de référence les valeurs suivantes :

— numération normale : $5,10^9$ par ml de sang total ;
— hématocrite normal : 43 pour cent ;
— densité des hématies : 1,10.
— poids sec des hématies : 36 pour cent ;
— taux des protéines globulaires :
158 mg par ml de sang total ;
367 mg par ml de globules rouges ;
— taux d'azote protéique globulaire :
25,3 mg par ml de sang total ;
58,8 mg par ml de globules rouges.

Les techniques analytiques utilisées pour mesurer la glycolyse sont nombreuses :

— La plus anciennement appliquée consiste à déterminer la disparition du glucose et l'apparition de l'acide lactique. Dans nos expériences, le glucose a été dosé selon la technique colorimétrique de Nelson (51), l'acide lactique selon Barker et Summerson (4).

— La glycolyse est mesurée indirectement par la quantité d'acide lactique formé, celui-ci étant déterminé par la méthode manométrique de Warburg : la production d'acide lactique dans un milieu bicarbonaté déplace du CO^2, qui est évalué manométriquement [2]. L'avantage de cette technique est de pouvoir à tout instant indiquer le degré d'acidogénèse (donc de suivre la cinétique de la glycolyse en fonction du temps) et de vérifier en fin d'expérience par les dosages chimiques du glucose et du lactate les résultats manométriques. Ces résultats sont exprimés selon la notation classique :

$Q_G^{N^2}$ = mm³ de CO^2 formé en une heure par mg de protéine globulaire en anaérobiose (N^2) ;

$Q_G^{N^2}$ = mm³ de CO^2 formé en une heure par mg de protéine globulaire en aérobiose (O^2).

— Une troisième méthode permet d'explorer indirectement la voie glycolytique en suivant les modifications des phosphodérivés intermédiaires de la chaîne de glycolyse d'Embden-Meyerhof : en particulier, la recharge de l'ATP est étroitement dépendante de la dégradation du glucose, et le blocage de la glycolyse provoque un effondrement du taux de l'ATP et une accumulation des termes déphosphorylés (ADP et AMP). L'étude des variations de ces phosphodérivés adényliques reflète donc très fidèlement le fonctionnement de la voie métabolique normale. Cette méthode d'exploration peut être complétée par le marquage isotopique des orthophosphates, qui permet de suivre l'incorporation du ^{32}P dans les esters phosphoriques et les phosphodérivés adényliques : de la cinétique du marquage, il est possible de déterminer la part qui revient aux diverses voies métaboliques dans l'utilisation du glucose et de localiser le niveau d'action des inhibiteurs de la glycolyse.

II. *L'intensité de la glycolyse et sa cinétique*

On sait depuis longtemps que l'intensité de la glycolyse varie avec l'espèce animale, que, par exemple, le sang de porc glycolyse beaucoup plus lentement que celui du chien ou de l'homme [Lœb (42)], que la glycolyse est également plus intense dans les espèces à hématies nucléées. De toutes les cellules de l'organisme humain, l'hématie est la seule que l'on puisse prélever sans dommages en quantités très importantes : c'est aussi celle pour laquelle on dispose des données les plus complètes sur son métabolisme et sur son équipement enzymatique. Aussi, nous n'envisagerons ici que le problème posé par l'étude de la glycolyse des globules rouges humains normaux.

Avant de préciser la cinétique de la glycolyse et d'étudier l'influence des facteurs chimiques susceptibles de la modifier, il n'est pas inutile de rappeler que l'intensité de ce processus enzymatique est très sensible aux conditions physico-chimiques fixées *in vitro* et que, en particulier, elle varie avec les conditions de température et de pH choisies pour la mesure.

Le facteur température intervient comme dans toute réaction enzymatique : l'élévation de température accélère la réaction et le Q_{10} est généralement compris entre 2 et 3, ce qui signifie qu'une

2. Dans le cas de l'érythrocyte, la mesure manométrique de la glycolyse demande certaines précautions techniques sur lesquelles Bird (10) a insisté.

élévation de température de 30 à 40° par exemple multiplie par un facteur de deux ou trois la vitesse de disparition du glucose.

L'influence des variations de pH est encore plus marquée. Des nombreux travaux publiés, nous ne retiendrons que la conclusion unanime : la glycolyse décroît linéairement avec le pH et est pratiquement arrêtée en dessous de pH −,8 (50 et 63).

De la sensibilité du processus glycolytique à ces facteurs de milieu découlent les conditions qui ont été fixées pour la conservation du sang *in vitro* : conservation en milieu acide (milieu ACD) et à basse température (+4°). En freinant la glycolyse et en préservant la réserve d'ATP, la viabilité du globule rouge est prolongée.

Ces facteurs de température et de pH doivent évidemment être très étroitement précisés et fixés pour déterminer l'activité glycolytique *in vitro*. Dans les conditions physiologiques habituellement réalisées, c'est-à-dire à un pH de 7,4 et à 37°, la vitesse de disparition du glucose est relativement constante dans les hématies humaines. Dans le tableau IV, nous avons rassemblé des valeurs empruntées à la littérature et des résultats de nos propres expériences : d'où il ressort que le taux de disparition du glucose se situe aux environs de 150 à 190 milligrammes par heure et par litre de sang : autrement dit, dans un sang normal placé dans les conditions précédemment définies le glucose disparaît en cinq à huit heures.

Exprimée sous cette forme, l'activité glycolytique du globule rouge peut paraître élevée. En réalité, pour pouvoir la comparer à celle des autres tissus, nous devons utiliser la notation de Warburg $Q_G^{N^2}$ de la glycolyse anaérobie et son expression rapportée au milligramme de tissu sec (tableau V). Comparée à celle des autres tissus (foie, poumon : 2 à 4 ; rein : 3 à 5 ; cœur : 6 à 8 ; tissu nerveux : 10 à 20 ; placenta : 4 à 8 ; leucocytes : 24), la glycolyse anaérobie de l'hématie est très faible. Mais elle est cependant suffisante pour assurer les besoins énergétiques réduits associés :

— aux processus de perméabilité et d'échanges actifs de la membrane vis-à-vis des cations et des gaz ;

— au maintien de la forme discoïdale de la cellule ;

— à la protection de l'hémoglobine sous sa forme réduite (Fe++).

La cinétique de la disparition du glucose *in vitro* a été établie en fonction du temps par plusieurs auteurs. Les conclusions que l'on peut dégager sont simples et montrent que le phénomène se poursuit régulièrement jusqu'à l'épuisement du glucose. Le fait que la dégradation suit une loi linéaire amène à conclure que la vitesse de la

TABLEAU IV

Consommation de glucose, exprimée en mg par heure, par litre de sang total ou d'hématies

	Sang total	Globules rouges	Conditions expérimentales
Bird (10)	176	410	N_2/37°
	123	286	O_2/37°
Buffa et collaborateurs (17)	185	430	air/37°
Buffa et collaborateurs (16)	189	439	air/37°
Hollingsworth (30)	185	430	air/37°$_5$
de Lœcker et collaborateurs (43)	159	369	air/37°
Prankerd (55)	150	349	O_2/37°$_5$
Selwyn et collaborateurs (64)	138	321	air/37°
Ultman et collaborateurs (69)	120	279	O_2/37°$_5$
Cartier et Bouchard	173	402	air/37°

TABLEAU V

Intensité de la glycolyse en conditions aérobies et anaérobies (exprimée en mmg de CO^2 dégagé par mg de protéines globulaires et par heure et consommation de glucose correspondante (calculée en mg par litre de sang total ou d'hématies par heure)*

	Conditions d'expérience	Q_G†	Sang total	Globules rouges
Bird (10)	Anaérobies	0,28	153	355
Burger (18)	»	0,27	148	344
Cartier et Bouchard	»	0,25	137	318
Bird (10)	Aérobies	0,25	137	318
Engelhardt (23)	»	0,25	137	318
Schmitz (65)	»	0,30	164	381
Somogyi (68)	»	0,27	148	344
Cartier et Bouchard	»	0,23	126	293

* Les valeurs de $G_G^{N^2}$ ou de $Q_G^{O^2}$ des tissus sont généralement rapportées au milligramme de poids sec. Or, dans le globule rouge, les protéines représentent plus de 97 pour cent du poids sec. L'erreur faite en exprimant la glycolyse par rapport au poids de protéines peut donc être négligée dans cette comparaison avec les autres tissus.

† On relève certaines valeurs de $Q_G^{O^2}$ basses (Katayama et Garcia (36 et 37), obtenues avec du sang oxalaté : Ultman (68) a montré depuis que l'oxalate a un effet dépresseur sur la glycolyse.

glycolyse est pratiquement constante dans de très larges limites de concentration en substrat : autrement dit, que dans les limites physiologiques, la concentration sanguine en glucose demeure toujours supérieure à la capacité d'utilisation par les enzymes glycolytiques de la cellule. Et ici nous apparaît déjà une notion importante que nous développerons ultérieurement : le globule rouge possède une capacité d'utilisation du glucose très limitée, ce qui laisse supposer qu'il existe dans la chaîne enzymatique de la glycolyse une réaction « limitante », un véritable « goulot d'étranglement ».

Plusieurs auteurs ont comparé à la disparition du glucose la quantité de lactate formée. Parmi les travaux les plus récents, celui de Bird (10) conclut qu'il se forme moins d'acide lactique qu'il ne disparaît de glucose et que le dégagement de CO^2 (qui mesure dans la technique manométrique l'intensité de la glycolyse) excède celui qui devrait correspondre à l'acide lactique qui se forme, ce qui indique que d'autres dérivés acides apparaissent. Nous savons maintenant que cette discordance traduit la participation dans la dégradation du glucose de la seconde voie, oxydative des hexoses monophosphates. La part qui revient au *shunt* de Dickens-Horecker nous est actuellement connue. Le travail de Bird nous en fournit une indication avant la lettre (puisqu'il est paru avant la publication des travaux d'Horecker), indication très approximative : d'une moyenne de 18 déterminations de glycolyse en anaérobiose, il résulte que un ml de sang total consomme en une heure, à 37°, 176 μg de glucose (soit 0,978 μmoles) et accumule 165 μg d'acide lactique (soit 1,83 μmoles). Autrement dit, la quantité d'acide lactique formée correspond à 93,7 pour cent du glucose utilisé : donc, 6,3 pour cent du glucose disparu ne donne pas lieu à formation d'acide lactique et l'on peut supposer que cette fraction correspond à celle qui est engagée dans le *shunt* de Dickens-Horecker.

Une mesure plus directe et plus précise de la participation de la voie des hexoses monophosphates consiste à suivre le dégagement de CO^2 à partir de glucose marqué (généralement C_1-glucose). Comme l'oxydation de l'acide phosphogluconique est suivie d'une décarboxylation du C_1 du glucose intitial (figure 3), la proportion de $^{14}CO^2$ qui apparaît traduit l'intensité de la voie oxydative directe. Par cette méthode, Murphy (50) montre que, dans le globule rouge

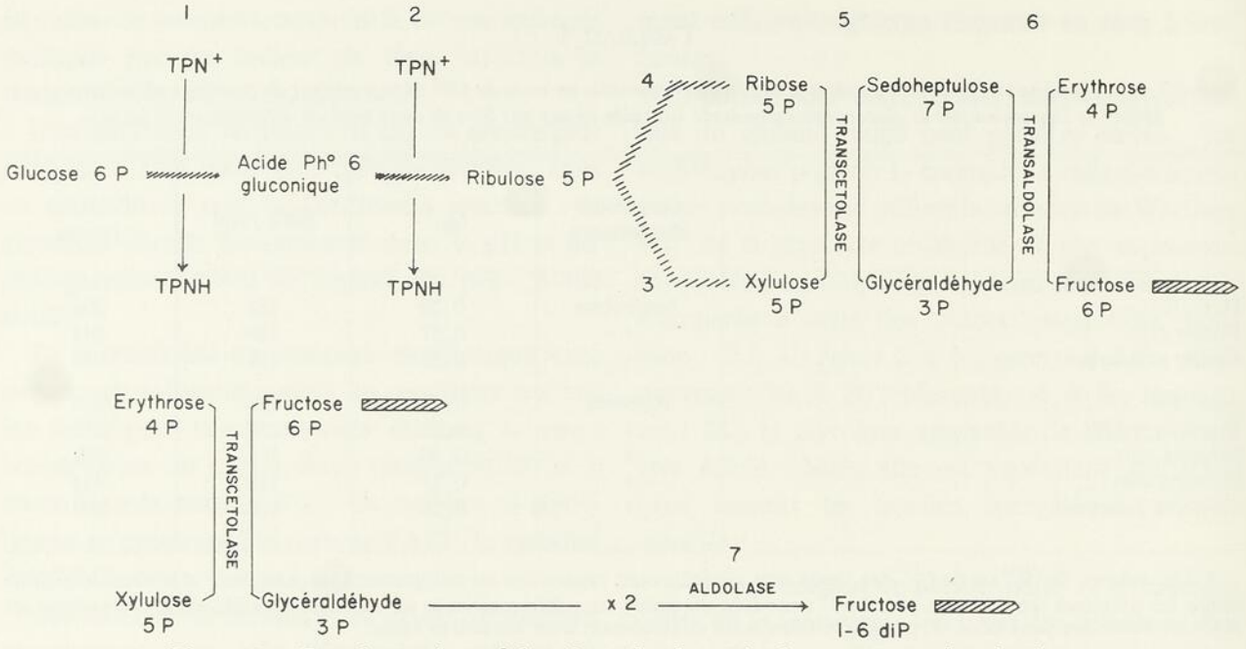


Figure 7. — Représentation schématique du *shunt* des hexoses monophosphaties.

humain, huit pour cent du glucose dégradé emprunte la voie des hexoses monophosphates, les 92 pour cent restant passant par la voie classique d'Embden-Meyerhof. Plus récemment, de Lœcker et Prankerd (43) ont obtenu une valeur moyenne de $8,5 \pm 1,2$.[3]

III. *Influence des conditions aérobies*

Si, pour certains [Selwyn (64), Granick (28)], les conditions d'oxygénation n'influencent pas la glycolyse, la plupart des auteurs attribuent à l'oxygène une action inhibitrice sur la consommation de glucose (tableaux IV et V) : ce freinage de la glycolyse s'accompagne d'une diminution de la quantité d'acide lactique formé (10). L'influence de la concentration en oxygène sur la glycolyse a été plus nettement précisée par Murphy (50). Cet auteur a étudié l'influence de la concentration en O^2 sur les deux voies de la glycolyse et montré que l'augmentation de la concentration en O^2 entraîne une diminution de l'utilisation du glucose qui se fait surtout aux dépens de la voie d'Embden-Meyerhof, puisque la participation de la voie des hexoses monophosphates est au contraire notablement augmentée aux fortes concentrations en O^2 (tableau VI).

Nous ne possédons pas encore d'interprétation biochimique satisfaisante de cette action de l'oxygène sur la glycolyse. Murphy (50), après Denstedt (22), considère que la diminution de consommation de glucose en conditions aérobies traduit l'existence d'un effet Pasteur dans l'érythrocyte. En réalité, ce terme d'effet Pasteur appliqué au globule rouge est erroné : l'effet Pasteur est essentiellement une inhibition de la glycolyse anaérobie par la respiration. Or, comme nous l'avons vu précédemment, le globule rouge ne respire pas et Murphy en apporte une preuve supplémentaire en montrant que le pyruvate marqué en 1 par du ^{14}C n'est pas oxydé en CO^2. Mais il est vraisemblable que le mécanisme d'action de l'oxygène au niveau du globule rouge est analogue à celui qui provoque l'effet Pasteur dans les tissus et que la moindre consommation de glucose en aérobiose est la conséquence d'une inhibition par l'oxygène de certains enzymes de la voie d'Embden-Meyerhof.

3. Actuellement, le glucose uniformément marqué sur ses six carbones, moins onéreux, que le glucose marqué en C_1 est souvent préféré à ce dernier. La mesure qu'il fournit semble d'ailleurs refléter plus exactement l'intensité du processus oxydatif direct, car elle tient compte du phénomène de « recyclisation », c'est-à-dire de réintroduction dans le cycle de Dickens-Horecker des phosphodérivés qui apparaissent après le stade des penthoses phosphates (50).

Cette inhibition a été localisée à divers niveaux :

— Hexokinase [Potter (1)], mais dans ce cas, le *shunt* des hexoses monophosphates devrait également être inhibé ;

— Triose phosphate deshydrogénase [Richter (3), Hatch et Turner (29)] ;

— Aldolase (Warburg) ;

— Plus vraisemblable nous paraît une inhibition de la phosphofructokinase, proposée par Engelhardt et Sakov (24), plus récemment par Aisenberg et Potter (1), qui, en accumulant du glucose-6-phosphate, expliquerait l'effet favorisant de l'oxygène sur la voie oxydative, constaté par Murphy.

IV. *Influence de la concentration en glucose*

Quel que soit le mécanisme invoqué pour expliquer la pénétration du glucose dans l'érythrocyte : diffusion ou transport actif, il est incontestable que cette pénétration est très rapide et que le glucose intraglobulaire s'équilibre avec celui du plasma. Le glucose constituant pratiquement la seuls source énergétique du globule rouge, il était important de connaître l'influence du taux de la glycémie sur le métabolisme glucidique.

On relève sur ce sujet dans la littérature des divergences de conclusions importantes. Les données les plus anciennes concernant la cinétique de la glycolyse [Rona (57 et 58), Kanitz (34)] concluent à une réaction de premier ordre, c'est-à-dire que la vitesse de la réaction décroît en fonction du temps et qu'elle est à chaque instant proportionnelle à la concentration en glucose restant. Autrement dit, l'intensité de la glycolyse est fonction de la concentration en glucose et la courbe représentant la disparition du glucose (ou la formation de lactate) n'est pas une droite, mais une exponnentielle.

À l'opposé, les travaux les plus récents s'accordent pour conclure que *in vitro*, dans de très larges limites de concentration, la quantité de glucose disparu est proportionnelle à la durée de la glycolyse et est représentée par une droite traduisant une réaction d'ordre zéro (10, 30, 54, 64 et 69). Toutefois des concentrations très élevées, supérieures à cinq g par litre semblent inhiber la glycolyse (64).[4]

Un autre aspect du métabolisme de l'érythrocyte nous a conduit à étudier l'influence de la concentration en substrat : l'utilisation du glucose met en jeu des réactions de phosphorylation et nécessite la présence dans la cellule d'orthophosphates. La glycolyse se trouve donc être étroitement dépendante de la pénétration de PO^{4---}. Or, le mécanisme de cette perméabilité de la membrane globulaire est encore discuté : pour les uns, une simple diffusion intervient, favorisée par

4. Il semble que la cinétique de la glycolyse soit différente *in vivo* : Buffa et Maraini (16 et 17) observent dans ces conditions une corrélation entre le taux de la glycémie et l'intensité de la glycolyse, correspondant à une réaction d'ordre 1 : *in vivo*, le globule rouge ajusterait son métabolisme aux conditions de milieu.

TABLEAU VI

Influence de l'oxygène sur la glycolyse totale des globules rouges humains et sur la voie des hexoses monophosphates [d'après Murphy (50)]

Concentration en oxygène (pourcentage dans phase gaz)	Pourcentage d'HbO^2	Glycolyse totale[1]	Pourcentage des variations[2]	Voie H.M.P.[1]	Pourcentage des variations[2]
3 pour cent	64	2,99	+34	0,25	−25
11 » »	84	2,23	0	0,18	−10
20 » » (air)	98	2,23	—	0,20	—
100 » » (O^2 pur)	100	1,99	−11	0,35	+75

1. La consommation de glucose est exprimée en µg par minute et par ml, pour un hématocrite de 50 pour cent.
2. Les variations sont calculées par rapport aux valeurs déterminées en présence d'air ($O^2 = 20\%$).

un gradient de concentration négatif. Pour d'autres, il s'agirait d'un phénomène de transport actif lié à la glycolyse. En étudiant le mécanisme de perméabilité du globule aux phosphates, nous avons été conduits à préciser l'influence du taux de la glycémie sur l'intensité de la glycolyse.

Technique expérimentale :

Nous avons déterminé les modifications de la glycolyse, d'une part par la mesure directe du glucose consommé et du lactase apparu et, d'autre part, par le dosage des phosphodérivés adényliques et des esters phosphoriques, complétée par l'étude cinétique de l'incorporation du $^{32}PO^4$ dans ces fractions associées au métabolisme glucidique.

1. *Mesure directe de la glycolyse :*

Prélevé sur héparine (0,5 mg/ml de sang) le sang est immédiatement centrifugé à O°. Le plasma et la couche leucocytaire sont éliminés par aspiration. Lavés une fois avec une solution de KCl isotonique refroidie, les globules rouges sont remis en suspension dans un égal volume (hématocrite = 50) de KCl isotonique additionné de quantités variables de glucose. Le sang est mis à incuber sous agitation dans un thermostat de Warburg, à 37°, dans une fiole ouverte. Après une période de préincubation de 30 minutes, des prélèvements sont effectués à 0, 30, 60, 90 et 120 minutes : sur lesquels on détermine immédiatement la concentration en glucose [Nelson (51)] et l'acide lactique [Barker et Summerson (4)].

2. *Mesure indirecte de la glycolyse :*

Sur un prélèvement de sang hépariné, nous avons appliqué exactement la technique que nous avons décrite précédemment (19), l'incubation étant réalisée sous agitation à 37° au thermostat de Warburg.

RÉSULTATS :

L'activité glycolytique a été mesurée dans des limites de concentration en glucose comprises entre 0,9 et 2,4 grammes par litre de sang. Les résultats fournis par la mesure directe (tableau VII et figure 4) montrent que la disparition du glucose dans nos limites de durée d'expérience (deux heures) se traduit par une droite et que, même pour de faibles concentrations initiales, un pourcentage important de disparition du substrat (44 pour cent) ne ralentit pas la vitesse de la glycolyse.

La répartition des phosphodérivés et la cinétique de l'incorporation du $^{32}PO^4$ dans les diverses

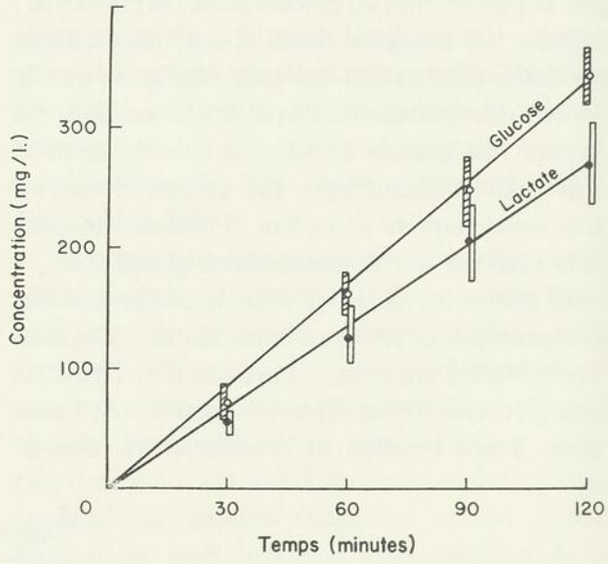


Figure 4. — Disparition du glucose et formation de lactate à 37°, exprimées en mg par litre de sang (hématocrite rétabli à 50).

TABLEAU VII

Variations de la glycémie en fonction de la durée de glycolyse (air, 37°)

TEMPS	GLYCÉMIE (g/litre)				GLUCOSE DISPARU (g/litre)				Moyenne ± D.S.
0	0,91	1,46	1,92	2,41					
30 minutes	0,83	1,41	1,83	3,35	0,08	0,05	0,09	0,06	7,0 ± 1,8
60 minutes	0,74	1,33	1,76	2,24	0,17	0,13	0,16	0,17	15,9 ± 1,9
90 minutes	0,69	1,25	1,63	2,15	0,22	0,21	0,29	0,26	24,5 ± 3,7
120 minutes	0,54	1,11	1,56	2,10	0,37	0,35	0,36	0,31	34,7 ± 2,6

fractions organiques (exprimée par leur activité spécifique atteinte au bout d'une heure d'incubation à 37°) sont rassemblées dans le tableau VIII ; les résultats confirment les conclusions précédentes : la recharge de l'ATP n'est pas influencés par le taux de la glycémie et la vitesse d'incorporation du $^{32}PO^4$ dans les diverses fractions phosphorées ne présente pas de différences significatives.

DISCUSSION

Indépendamment des conclusions que l'on peut dégager de la cinétique de la glycolyse sur le mécanisme de la perméabilité du globule rouge aux orthophosphates, une donnée importante apparaît : le fait que la réaction globale soit d'ordre zéro, donc indépendante de la concentration en glucose. En général, la cinétique enzymatique répond à ce type de réaction lorsque la concentration en substrat est très élevée par rapport à la concentration en enzyme : autrement dit, dans les limites physiologiques ou pathologiques de la glycémie, la quantité de substrat disponible pour entretenir la glycolyse demeure supérieure à la capacité de dégradation de la cellule.

Effectivement, comme nous l'avons souligné, l'activité glycolytique dans l'érythrocyte est faible, comparée à celle des autres cellules. Le facteur qui fixe la vitesse globale de transformation dans une chaîne métabolique est généralement la concentration en substrat ; dans le globule rouge, il semble donc que ce soit la concentration en enzyme qui constitue le facteur limitant.

Dans une chaîne de réaction, telle la glycolyse d'Embden-Meyerhof, la vitesse mesurée de l'ensemble du système est imprimée par la réaction enzymatique qui présente la plus faible activité. Or, parmi les 12 systèmes enzymatiques qui interviennent entre le glucose et l'acide lactique, les différences d'activité sont considérables. Le tableau I met en évidence plusieurs « goulots d'étranglement » possibles, trois enzymes surtout :

l'hexokinase,
la phosphofructokinase,
l'aldolase

ont des activités faibles.

Pour localiser la réaction limitante, il conviendrait de mesurer l'intensité de la glycolyse en substituant au glucose divers phosphodérivés qui apparaissent au cours de la dégradation pour montrer à partir de quel substrat intermédiaire la production de l'acide lactique est significativement accrue. En l'absence de données plus pré-

TABLEAU VIII

Concentration en esters phosphoriques et en nucléotides adényliques et vitesse d'incorporation du 32PO4, en fonction du taux de la glycémie (incubation : une heure à 37°)

	CONCENTRATION (EN µMOLES/LITRE) G.R.					ACTIVITÉ SPÉCIFIQUE (C.M./γ P) [1]				
Glycémie g/litre	**0,83**	**1,38**	**1,96**	**2,56**	Moyenne ± D.S.	**0,83**	**1,38**	**1,96**	**2,56**	Moyenne ± D.S.
Esters	9,3	9,1	10,2	9,4	9,5 (0,5)	290	320	262	288	290 (24)
ATP	0,80	0,84	0,76	0,84	0,81 (0,04)	2320	2530	2240	2410	2380 (130)
ADP	0,23	0,25	0,28	0,23	0,25	2410	2480	2280	2530	2430 (110)
AMP	0,11	0,10	—	0,14	0,12 (0,02)	158	142	—	137	146 (11)
Nucléotides adényliques	1,14	1,19	—	1,21						

1. Les activités spécifiques de l'ATP et de l'ADP sont rapportées aux P riches en énergie (P (β et γ) pour l'ATP, P(β) pour l'ADP).

cises, nous pouvons noter que les seuls substrats intermédiaires que l'on décèle en quantités notables (mis à part le 2-3-diphosphoglycérate, dont la signification est différente) se localisent avant l'oxydation par la triosephosphate deshydrogénase : il semble donc vraisemblable d'attribuer à l'un des trois enzymes précédents à faible activité le rôle de facteur limitant de la glycolyse.

Selon un travail récent de Rapoport, la glycolyse serait contrôlée par l'hexokinase (56) et il existerait un parallélisme entre l'activité hexokinasique et le pouvoir glycolytique des hématies. Il faut toutefois souligner que ces conclusions s'accordent mal avec les résultats des expériences classiques d'activation de la glycolyse par le bleu de méthylène : on sait en effet que l'addition au sang de bleu de méthylène (ou d'autres accepteurs d'hydrogène artificiels) provoque une augmentation considérable de la consommation d'oxygène, une élévation de la consommation de glucose traduisant un accroissement important de la participation du *shunt* des hexoses monophosphates. Selon de Lœcker et Prankerd (42), 70 pour cent du glucose disparu emprunte alors cette voie, la consommation d'O^2 étant multipliée par 20. Ces résultats nous indiquent que la capacité de phosphorylation du glucose par l'hexokinase (donnant du glucose-6-phosphate, premier terme oxydé dans le *shunt*) n'est pas normalement engagée à son maximum.

Blanchær et collaborateurs (11) montrent que dans le globule rouge normal, la vitesse globale de la glycolyse est déterminée par la faible activité de l'aldolase. Ils attribuent toutefois la baisse du pouvoir glycolytique (qui se manifeste dans le sang conserve sur ACD) à une diminution de l'activité de la phosphofructokinase ; c'est donc que cet enzyme interviendrait avec l'aldolase comme facteur limitant de la glycolyse. D'ailleurs, Lepage (39) a constaté que, d'une manière générale, les tissus animaux peuvent former plus d'acide lactique à partir du fructose diphosphate qu'à partir du glucose. Cette observation corroborerait l'hypothèse que nous formulions sur la participation de la phosphofructokinase dans le faux effet Pasteur observé avec le globule rouge en aérobiose.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Les érythrocytes sont responsables de la disparition du glucose du sang *in vitro*. Cette glycolyse dans le globule rouge humain normal, emprunte surtout la voie classique d'Embden-Meyerhof (92 pour cent), mais le *shunt* oxydatif des hexoses monophosphates participe à cette dégradation pour une faible part (huit pour cent).

Les tableaux de concentrations en substrats intermédiaires et d'activité des divers enzymes montrent que la voie glycolytique anaérobie est analogue à celle des autres tissus, avec toutefois quelques particularités dont le mécanisme et la signification métaboliques sont analysés.

La vitesse de glycolyse du globule rouge humain est très constante : 150 à 190 milligrammes de glucose disparaissent de 1 000 ml de sang par heure d'incubation à 37°. La glycolyse est moins intense en conditions aérobies et ce faux effet Pasteur (faux, puisque le globule rouge ne possède pas de chaînes respiratoires) doit correspondre à une inhibition enzymatique dont la localisation dans la chaîne d'Embden-Meyerhof est discutée. Les conditions aérobies, par ailleurs, augmentent la participation de la voie oxydative de Dickens-Horecker.

Comparée à celle des autres tissus, la glycolyse anaérobie du globule rouge est faible. Sa cinétique répond à une réaction d'ordre zéro, la quantité de glucose disparu étant proportionnelle à la durée de la glycolyse. Elle est donc dans de très larges limites — physiologiques ou pathologiques — indépendante du taux de la glycémie : la quantité de substrat disponible pour entretenir la glycolyse demeure supérieure à la capacité de dégradation de la cellule.

Ces conclusions, déduites de la mesure directe de la disparition du glucose et de la formation de l'acide lactique, sont confirmées par l'étude du métabolisme des phosphodérivés intermédiaires et la cinétique de l'incorporation du $^{32}PO^4$. Le taux des esters phosphoriques, le taux des nucléotides adényliques (ATP, ADP et AMP), leur vitesse de marquage par ^{32}P ne sont pas influencés par le niveau initial de la glycémie.

Les facteurs limitant la vitesse globale du processus de glycolyse sont analysés : le « goulot d'étranglement » semble se localiser au niveau des deux systèmes enzymatiques les moins actifs de la chaîne d'Embden-Meyerhof : la phosphofructokinase et l'aldolase.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aisenberg, A. C., et Potter, V. R., Studies on the Pasteur effect. II. Specific mechanisms, *J. Biol. Chem.*, **224** : 1115, 1957.
2. Altman, K. I., Some enzymologic aspects of the human erythrocyte, *Amer. J. Med.*, **276** : 936, 1959.
3. Balazs, R., et Righter, D., Aerobic inhibition of glycolysis in brain mitochondria, Proceed. fourth intern. congress of biochem., Vienna, 1958, **15** : p. 73, *Pergamon Press*, 1960.
4. Barker, S. B., et Summerson, M. H., The colorimetric determination of lactic acid in biological material, *J. Biol. Chem.*, **138** : 535, 1941.
5. Bartlett,G. R., Human red cell glycolytic intermediates *J. Biol. Chem.*, **234** : 449, 1959.
6. Bartlett, G. R., Organisation of red cell glycolytic-enzymes : cell coat phosphorus transfer, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **75** : 110, 1958.
7. Bartlett, G. R., et Marlow, A. A., Enzymes systems in the red blood cell, *Bull. Scripps Metabol. Clin.*, **2** : 1951.
8. Baudequin, P., Cartier, P., et Chedru, J., Le métabolisme phosphoré des érythrocytes. II. Les modifications métaboliques au cours de la conservation du sang, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **43** : 841, 1961.
9. Behrendt, H., Chemistry of erythrocytes, *Charles C. Thomas*, Springfield, 1957.
10. Bird, R. M., Glycolysis in human blood, *J. Biol. Chem.*, **169** : 493, 1947.
11. Blanchær, M. G., Brownstone, S., et Williams, H. R., Decreased phosphofructokinase activity in preserved blood, *Amer J. Physiol.*, **183** : 95, 1955.
12. Bruns, F. H., Über die Aldolase der Erythrocyten, *Biochem. Z.*, **325** : 429, 1954.
13. Bruns, F. H., Dunwald, E., et Noltmann E., Uber den Stofwechsel von Ribose-5-phosphat in Hämolysaten. III. Quantitative Bestimmung von Sedoheptulose-7-phosphat und einige Eigenschaften der Transketolase der Erythrocyten und des Blutserums, *Biochem. Z.* **330** : 497, 1958.
14. Bruns, F. H., Noltmann, E., et Vahlhaus, E., Über den Stoffwechsel von Ribose-5-phosphat in Hämolysaten. I. Der Pentosephosphat-cyclus in roten Blutzellen, *Biochem. Z.*, **330** : 483, 1958.
15. Bruns, F. H., et Vahlhaus, E., Phosphoriboisomerase und Phosphohexoisomerase in Serum, roten Blutzellen und Geweben, *Naturwiss.*, **43** : 180, 1956.
16. Buffa, F., et Maraini, G., Influence of blood sugar level on the glycolytic activity of human red cells, *Experimentia*, **14** : 283, 1958.
17. Buffa, F., Maraini, G., et Chiarle, S., Investigation of factors influencing erythrocyte glycolysis *in vitro* and *in vivo*, *Clin. Chim. Acta*, **4** : 594, 1959.
18. Burger, W., Über Glykolyse der roten Blutkorperchen *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.*, **150** : 298, 1930.
19. Cartier, P., Chedru, J., et Baudequin, P., Le métabolisme phosphoré des érythrocytes. I. Analyse et répartition du P acidosoluble dans l'érythrocyte humain normal, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **41** : 525, 1959.
20. Cartier, P., et Leroux, J. P., Les enzymes des érythrocytes, *Ann. Biol. Clin.*, **20** : 273, 1962.
21. Cornblath, M., Levin, E. Y., Marquette, E., et House, E. Y., Phosphorylase activity in human erythrocytes, *Fed. Proceed.*, p. 68, 1960.
22. Denstedt, O. F., The enzymology of the erythrocyte, *in* Blood cells and plasma proteins, *Academic press*, New York, p. 223, 1953.
23. Engelhardt, W. A., et Ljubimowa M., Glykolyse und Phosphor-saureumsatz in den Blutzellen verschiedener Tiere, *Biochem. Z.*, **227** : 6, 1930.
24. Engelhardt, W. A., et Sakov, N., *Biochemia*, **8** : 9, 1943.
25. Evans, G. L., Acid production in shed blood, *J. Physiol.*, **56** : 146, 1922.
26. Gerlach, E., Fleckenstein, A., et Gross, E., Der intermediare Phosphat-Stoffwechsel des Menschen-Erythrocyten. Papierchromatographische Studien unter Verwendung von ^{32}P-markiertem Orthophosphat, *Pfluger's Arch.*, **266** : 528, 1958.
27. Gibson, Q. H., The reduction of metahemoglobin in red blood celles and studies on the cause of idiopathic metahemoglobinæmia, *J. Biol. Chem.*, **42** : 13, 1948.
28. Granick, S., The chemistry and functioning of mammalian erythrocyte, *Blood*, **4** : 404, 1949.
29. Hatch, M. D., et Turner, J. F., The aerobic inhibition of glycolysis in pea seed extracts and its possible relationship to the Pasteur effect, *Biochem. J.*, **72** : 524, 1959.
30. Hollingworth, J. W., Erythrocyte glycolysis in hemolytic disease, *J. Lab. Clin. Med.*, **45** : 920, 1955.
31. Hsu Fong Yen, Factors affecting blood glycolysis *in vitro* and *in vivo*, *J. Physiol.*, **84** : 173, 1935.
32. Huennekens, F. M., Caffrey, R. W., Basford, R. E., et Gabrio, B. W., Erythrocyte metabolism. IV. Isolation and properties of methemoglobin reductase, *J. Biol. Chem.*, **227** : 261, 1957.
33. Jorgensen, S., Adenine nucleotides and oxypurines *in* stored donor blood, *Acta Pharmakol. Toxicol.*, **13** : 102, 1957.
34. Kalckar, H. M., et Maxwell, E. S., Biosynthesis and metabolic function of uridine diphosphoglucose in mammalian organisms and its relevance to certain inborn errors, *Physiol. Rev.*, **38** : 77, 1958.
35. Kanitz, A., Bezuglich der Reaktionaskinetik der Glucolyse, *Biochem. Z.*, **57** : 437, 1913.
36. Katayama, I., General consideration of glycolysis in relation to the blood cells, and the production of lactic acid and carbon dioxide, *J. Lab. Clin. Med.*, **12** : 239, 1926.
37. Katayama, I., et García, T., Fate of blood sugar during glycolysis, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **26** : 122, 1928.
38. Kraske, B., Über Milch saurebildung im Blute. II. Mittelung, *Biochem. Z.*, **45** : 81, 1912.
39. Lepage, G. A., A comparison of tumor and normal tissues with respect to factors affecting the rate of anaerobic glycolysis, *Cancer Res.*, **10** : 77, 1950.
40. Lépine, R., Sur la présence normale dans le chyle d'un ferment destructeur du sucre, *C. R. Acad. Sci.*, **110** : 742, 1890.

41. LEVENE, P. A., et MEYER, G. M., The action of leucocytes on glycose, *J. Biol. Chem.*, **11** : 361, 1912.
42. LŒB, A., Beziehungen zwischen Zuckergehalt der Erythrocyten und Glykolyse, *Biochem. Z.*, **49** : 413, 1913.
43. LŒCKER, W. C. J. de, et PRANKERD, T. A. J., Factors influencing the hexose monophosphate shunt in red cells, *Clin. Chim. Acta*, **6** : 641, 1961.
44. LOHR, G. W., WALLER, H. D., KARGES, O., SCHLEGEL, B., et MULLER, A. A., Zur Biochemie der Alterung menschlicher Erythrocyten, *Klin. Wschnschr.*, **36** : 1008, 1958.
45. MCLEAN, H., WEIR, H. B., The part played by the different blood elements in glycolysis, *Biochem. J.*, **9** : 412, 1915.
46. MCLEOD, J. J. R., Blood glycolysis : Its extent and significance in carbohydrate metabolism. The supposed existence of " sugar virtuel " in freshly drawn-blood, *J. Biol. Chem.*, **15** : 497, 1913.
47. MANDEL, P., et CHAMBON, P., Les nucléotides acidosolubles des globules rouges humains, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **41** : 989, 1959.
48. MANYAI S., et VARADY, Z., Elektive Spaltung der 2-3-diphosphoglyzerinsaure in Erythrocyten, *Biochim. Biophys. Acta*, **20** : 594, 1956.
49. MARKS, P. A., Red cell glucose-6-phosphate and phosphogluconic dehydrogenase and nucleoside phosphorylase, *Science*, **127** : 1338, 1958.
50. MURPHY, J. R., Erythrocyte metabolism. II. Glucose metabolism and pathways, *J. Lab. Clin. Med.*, **55** : 286, 1960.
51. NELSON, N., A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose, *J. Biol. Chem.*, **153** : 375, 1944.
52. NOLTMANN, E., et BRUNN, F. H., Über die Phosphoglucomutase der Erythrocyten und des Serums, *Z. Physiol. Chem.*, **313** : 194, 1958.
53. PAVY, F., An experimental inquiry into the nature of the metamorphosia of saccharine matter as a normal process of the animal economy, *Proc. Royal Soc. London*, **7**, 371, 1854-1855.
54. PONDER, E., Hemolysis and related phenomena, *Grune and Stratton*, New-York, 1948.
55. PRANKERD, T. A. J., et ALTMAN, K. I., A study of the metabolism of phosphorus in mammalian red cells, *Biochem. J.*, **58** : 622, 1954.
56. RAPOPORT, S., HINTERBERGER, U., et HOFMANN, E., Die begrenzenden Rolle der Hexokinase Reaktion für die anaerobe Glykolyse der roten Blutzellen, *Naturwiss.*, **48** : 501, 1961.
57. RAPOPORT, S., et LUEBERING, J., The formation of 2-3-diphosphoglycerate in rabbit erythrocytes : the existence of a diphosphoglycerate mutase, *J. Biol. Chem.*, **183** : 507, 1950.
58. RAPOPORT, S., et LUEBERING. J., Glycerate-2-3-diphosphatase, *J. Biol. Chem.*, **189** : 683, 1951.
59. RAPOPORT, S., et LUEBERING, J., An optical study of diphosphoglycerate mutase, *J. Biol. Chem.*, **196** : 583, 1952.
60. RONA, P., et ARNHEIM, F., Beitrage sur Frage der Glykolyse III, *Biochem. Z.*, **48** : 35, 1913.
61. RONA, P., et DOBLIN, A., Beitrage zur Frage der Glykolyse II, *Biochem. Z.*. **32** : 489, 1911.
62. RONA, P., et WILENKO, G. G., Beitrage zur Frage Glykolyse IV, *Biochem. Z.*, **62** : 1, 1914.
63. RUMMEL, M., PFLEGER, K., et SEIFEN, E., Die pH-Abhangigkeit der Aufnahme und Abgabe von anorganschem Phosphat am Erythrocyten, *Biochem. Z.*, **330** : 310, 1958.
64. SELWYN, J. G., et DACIE, J. V., Autohemolysis and other changes resulting from the incubation in vitro of red cell from patients with congenital hemolytic anæmia, *Blood*, **9** : 414, 1954.
65. SCHMITZ, H. L., et GLOVER, E. C., Glycolysis in leukemic blood, *J. Biol. Chem.*, **74** : 761, 1927.
66. SCHWIEGER, H. G., et RAPOPORT, S., Der N-Stoffwechsel bei der Erythrocytenreifung : Dien-bilanz unter endogenen Bedingungen, *Ztschr. Physiol. Chem.*, **313**: 97, 1958.
67. SMITS, G., et FLORIJN, E., The anevrinpyrophosphate content of red and white blood corpuscles in the rat and in man, in various states of anavrin provision and in disease, *Biochim. Biophys. Acta*, **3** : 44, 1949.
68. SOMOGYI, M., The distribution of sugar and rate of glycolysis in the blood of some mammals, *J. Biol. Chem.*, **103** : 665, 1933.
69. ULTMAN, J. E., HYMAN, G. A., HARVEY, J. L., et DENTE, A. R., Erythrocyte glycolysis in patients with malignant neoplasms and other chronic diseases, *Blood*, **12** : 1114, 1957.
70. WAGNER, R., The estimation of glycogen in whole blood and white blood cells, *Arch Biochem. Biophys.*, **11** : 249, 1946.
71. WARBURG, O., et CHRISTIAN, W., Über Aktivierung der Robisonchen Hexose mono-phosphor saure in roten Blutzellen un die Gewinnug Aktivierender Fermentlosungen, Wasserstoffubertragendes Co-Germent, seine Zusammensetzung und Wirkungweise, *Biochem. Ztschr.*, **242** : 206, 1931.
72. WARBURG, O., KUBOWITZ, F., et CHRISTIAN, W., Über die Katalysche Wirkung von Methylenblau in lebenden Zellen, *Biochem. Z.*, **227** : 245, 1930.

ÉTUDES PRÉLIMINAIRES DES EFFETS SUR LE RAT D'ACIDES DIAMINO-2,4 BUTYRIQUES SUBSTITUÉS *

Réal LALIBERTÉ [1] et Louis BERLINGUET

département de biochimie, Faculté de médecine, Université Laval, Québec

INTRODUCTION

Les recherches concernant le métabolisme des dérivés de l'acide butyrique ont pris beaucoup d'importance depuis dix ans. On sait en effet que l'acide amino-4 butyrique (ou GABA) est formé par la décarboxylation de l'acide glutamique chez plusieurs bactéries (9), plantes (8) et mammifères (1 et 11).

Dès 1950, plusieurs groupes de chercheurs (2, 10 et 12) ont montré la présence de grandes quantités de cette substance dans le cerveau, où elle semble jouer un rôle important sur le système nerveux central. Quelques travaux ont mis en évidence une relation étroite entre la concentration de cette substance en cet endroit, et l'apparition de convulsion (5). On sait d'ailleurs que les substances chimiques qui peuvent bloquer la réaction de décarboxylation (figure 1) causent des crises de type épileptique.

Le mécanisme d'action de l'acide amino-4 butyrique sur le système nerveux central n'est pas encore élucidé.

On a démontré que cet acide aminé est très peu toxique (7) puisque la dose léthale est de dix grammes par kilogramme de poids corporel chez la souris. Lang (7) a observé qu'après des injections intrapéritonéales de 100 à 500 mg de GABA, la substance injectée était presque entièrement éliminée. Sa concentration dans le sérum décroît de moitié à toutes les 20 minutes (4).

L'acide aminé est toutefois métabolisé *in vitro* par des homogénats de cerveau, de foie et de rein (7). Il semble donc qu'il existe des enzymes pouvant le transformer et on a même isolé une enzyme susceptible de le transaminer, que l'on nomme « GABAse ».

Il devenait donc intéressant d'étudier les propriétés biochimiques de quelques dérivés nouveaux de l'acide amino-4 butyrique.

Nous avons ainsi préparé huit dérivés de GABA (6) portant en position 2 un deuxième groupe aminé substitué par des radicaux aliphatiques. Ce sont des acides diamino-2,4 butyriques portant sur l'azote placé en position 2, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, cyclohexyle, diméthyle et diéthyle (tableau I).

Après des essais de toxicité aiguë chez la souris, nous avons déterminé l'effet de cinq d'entre eux sur la croissance de jeunes rats, en les incorporant à un régime de base et nous avons étudié de façon sommaire leur élimination du sang. Nous avons

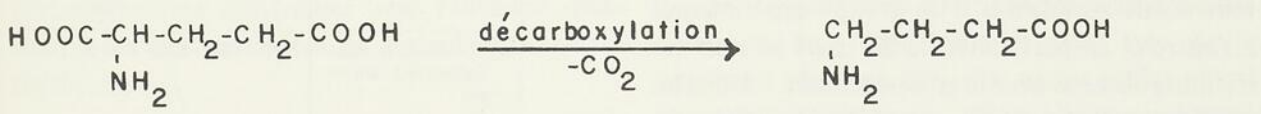


Figure 1. — Décarboxylation de l'acide glutamique en GABA au niveau du cerveau.

* Travail reçu pour publication le 21 septembre 1962.

1. Boursier du Conseil national des recherches du Canada.

de plus fait quelques essais de transamination *in vitro* avec l'acide cétoglutarique de tous ces acides diaminobutyriques substitués.

MÉTHODES ET RÉSULTATS

A. *Toxicité aiguë chez la souris*

Nous avons donné, par injection intrapéritonéale à des groupes de deux souris pesant en moyenne 15 g, 10 mg de substance dissoute dans 0,3 ml de solution physiologique (660 mg/kilo) ceci pour chacun des cinq acides aminés étudiés (substances 3, 5, 7, 8 et 9). Aucune manifestation de toxicité n'a été notée durant les dix premières heures et après trois jours tous les animaux semblaient normaux. Ces substances ne semblent pas présenter de toxicité aiguë, même à doses massives.

B. *Essais de nutrition*

1. *Méthode expérimentale :*

Nous avons alors étudié l'effet de ces acides aminés non naturels sur la croissance de jeunes rats, en utilisant des animaux mâles de souche Wistar pesant environ 85 g au début de l'expérience. Les animaux, répartis en six groupes de dix rats, ont reçu un régime de base comprenant un pour cent d'un acide aminé synthétique.

Pendant les 19 jours de l'expérience, nous avons déterminé à tous les deux jours le poids des animaux et leur consommation en nourriture.

2. *Résultats :*

Les courbes de croissance (figure 2) et les moyennes de consommation de nourriture sont tout à fait semblables d'un groupe expérimental à l'autre et en particulier ne diffèrent en rien des résultats obtenus avec le groupe témoin. Dans les conditions expérimentales utilisées, les substances 3, 5, 7, 8 et 9 n'ont donc aucun effet sur la croissance des rats et sur leur consommation en nourriture. La perte de poids initiale peut s'expliquer par la période de temps nécessaire pour que les animaux s'adaptent à leur régime.

Après dix-neuf jours, nous avons placé les rats, sans nourriture, dans des cages à métabolisme pour recueillir leur urine, avant de les sacrifier.

L'examen sommaire des organes n'a rien révélé d'anormal, sauf quelques foies un peu blanchâtres.

TABLEAU I

Acides aminés synthétiques étudiés *

NUMÉRO	NOMS CHIMIQUES	FORMULES
1	acide amino-4 butyrique	$NH^2-CH^2-CH^2-CH^2-COOH$
2	acide diamino-2,4 butyrique	$NH^2-CH^2-CH^2-CH(NH^2)-COOH$
3	acide amino-4 méthylamino-2 butyrique	$NH^2-CH^2-CH^2-CH(NH-CH^3)-COOH$
4	acide amino-4 éthylamino-2 butyrique	$NH^2-CH^2-CH^2-CH(NH-C^2H^5)-COOH$
5	acide amino-4 propylamino-2 butyrique	$NH^2-CH^2-CH^2-CH(NH-C^3H^7)-COOH$
6	acide amino-4 isopropylamino-2 butyrique	$NH^2-CH^2-CH^2-CH(NH-CH(CH^3)(CH^3))-COOH$
7	acide amino-4 butylamino-2 butyrique	$NH^2-CH^2-CH^2-CH(NH-C^4H^9)-COOH$
8	acide amino-4 cyclohexylamino-2 butyrique	$NH^2-CH^2-CH^2-CH(NH-C^6H^{11})-COOH$
9	acide amino-4 diméthylamino-2 butyrique	$NH^2-CH^2-CH(N(CH^3)(CH^3))-COOH$
10	acide amino-4 diéthylamino-2 butyrique	$NH^2-CH^2-CH^2-CH(N(C^2H^5)(C^2H^5))-COOH$

* Tous les acides aminés étudiés sont de la série DL et ont été utilisés sous forme de monochlorhydrate.

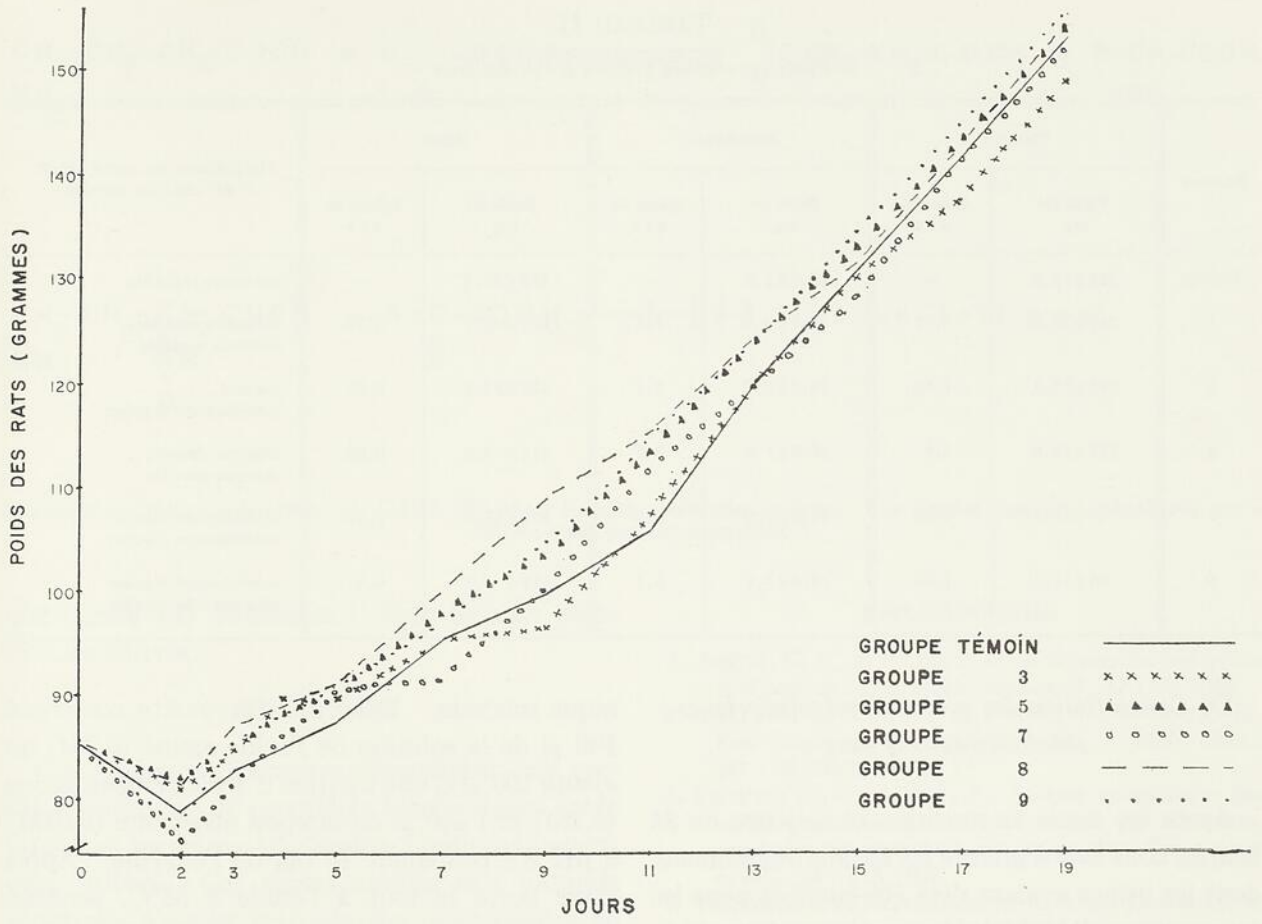


Figure 2. — Courbes de croissance de rats soumis à un régime contenant un pour cent d'un acide alkylamino-2 amino-4 butyrique.

Nous avons alors soumis deux foies par groupe à un examen histologique soigné. On a alors décelé quelques cas de stéatose modérée répartie de façon irrégulière d'un groupe à l'autre (tableau II). Nous ne pouvons cependant attribuer leur présence aux acides aminés synthétiques, vu le petit nombre de foies soumis à l'examen.

Les moyennes des poids des organes prélevés (thymus, surrénales et reins) (tableau II) ne permettent pas d'attribuer une influence quelconque à l'une ou l'autre de ces substances synthétiques.

C. *Élimination des acides diaminobutyriques substitués au niveau du rein*

1. *Méthode expérimentale :*

Tel que mentionné précédemment, les urines de six des dix rats de chaque groupe ont été recueillies, et le volume total complété à 150 ml. L'analyse qualitative par chromatographie bidimensionnelle sur papier a été faite suivant la technique de Filteau et Martel (3).

2. *Résultats :*

Dans ces conditions, on retrouve dans l'urine des cinq groupes expérimentaux de grandes quantités des acides aminés non naturels ingérés. Même si ces derniers n'ont pas été dosés quantitativement, leur concentration était très élevée, beaucoup plus que celle des autres acides aminés normalement présents. Nous n'avons pas relevé de différences sensibles dans l'aspect des acides aminés normalement présents sur les chromatogrammes provenant de l'urine des rats traités.

Il semble donc que ces cinq aminés non naturels (substances 3, 5, 7, 8 et 9) sont en grande partie excrétés sans modification de structure.

TABLEAU II

Poids des organes prélevés et état des foies

GROUPE	THYMUS		SURRÉNALE		REIN		HISTOLOGIE DE DEUX FOIES DE CHAQUE GROUPE
	Poids en mg	valeur de « t »	Poids en mg	valeur de « t »	Poids en mg	valeur de « t »	
Témoin	326±15,3	—	16,9±1,0	—	416±10,3	—	structure régulière
2	259±15,8	3,05	18,7±0,8	1,3	427± 9,7	0,78	structure régulière stéatose modérée
3	291±25,0	1,19	19,9±0,7	2,4	419±17,3	0,01	normal sensiblement régulier
4	275±13,6	2,5	16,8±1,3	0,0	414± 9,2	0,06	stéatose discrète stéatose discrète
5	297±25,3	0,98	17,0±1,0	0,6	451±13,5	2,05	sensiblement régulier sensiblement régulier
6	296±19,9	1,20	17,4±1,1	0,3	410± 9,2	0,43	sensiblement régulier stéatose très discrète

D. *Concentration des acides diaminobutyriques substitués dans le sang*

Après les essais de nutrition et le jeûne de 24 heures, nous avons prélevé les sérums des animaux dont les urines avaient déjà été étudiées pour les soumettre à l'analyse chromatographique bidimensionnelle, suivant la technique citée plus haut. Les chromatogrammes obtenus ne présentaient aucune trace des acides aminés synthétiques ingérés. Ici aussi, il n'y avait aucune différence, ni dans le nombre, ni dans l'intensité des *spots* des acides aminés entre le groupe témoin et les cinq groupes expérimentaux. Les substances disparaissent donc rapidement du sang, puisqu'après 24 heures nous n'avons pu les déceler par chromatographie. On sait par ailleurs que l'acide diamino-2,4 butyrique est très rapidement concentré dans les cellules, et disparaît lui aussi rapidement du sang.

E. *Essais de transamination* in vitro

Nous avons fait des essais de transamination *in vitro* en utilisant une transaminase * spécifique de l'acide amino-4 butyrique (GABA), et la technique suivante. Dans une éprouvette contenant 100 µl de la solution de l'acide aminé (0,2M) on ajoute 100 µl d'une solution d'acide cétoglutarique (0,2M) et 1 400 µl de tampon phosphate (0,04M) à pH 8,4 contenant 10 mg de l'enzyme. Après avoir porté le tout à l'étude à 38°C. pendant deux heures et demie, on ramène le pH à 5,0 en ajoutant 400 µl d'HCl 0,2N, puis on chauffe le tout à 100°C. pendant cinq minutes pour précipiter l'enzyme qu'on élimine par centrifugation.

On utilise 10 µl du surnageant obtenu pour l'analyse chromatographique. Un développement simple de 27 heures dans du phénol saturé d'eau permet une bonne séparation de tous les acides aminés présents. Nous avons trouvé que l'alanine, GABA et l'acide diamino-2,4 butyrique sont facilement transaminés dans ces conditions et donnent tel qu'attendu une tache prononcée à l'emplacement de l'acide glutamique. Les substances synthétiques ne donnent qu'une tache comparativement légère d'acide glutamique dont l'importance est, ou bien égale, ou bien inférieure au *spot* parasite résultant de l'action de l'enzyme utilisée sur l'acide cétoglutarique. Il semble bien que ces acides diaminés (figure 3-II) (substances 3 à 10 inclusivement) ne soient pas transaminés avec la même facilité que l'acide amino-4 butyri-

* « GABASE » provenant de Worthington Biochemical Corporation Freehold, New-Jersey.

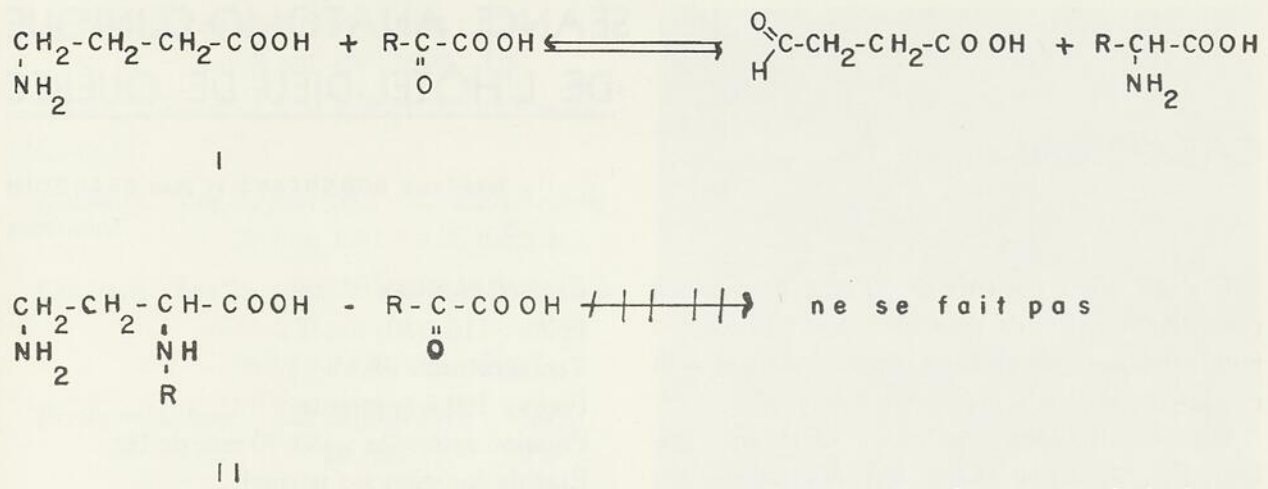


Figure 3. — Transamination de GABA (I) avec l'acide α-cétoglutanique. Les acides aminés substitués en α (II) ne sont pas transaminés.

que (figure 3-I) (substance 1) dont ils sont pourtant les dérivés.

CONCLUSIONS

Ces études préliminaires démontrent une certaine similitude de propriétés biochimiques entre GABA et les acides alkylamino-2 amino-4 butyriques utilisés. Ces acides aminés non naturels n'ont pas d'action marquée sur la croissance de jeunes rats et ils sont peu toxiques. Par ailleurs, ils disparaissent rapidement du sang et sont excrétés par le rein sous une forme inchangée.

In vitro, ces acides diaminobutyriques ne semblent pas transaminés de façon appréciable par la GABA, même si leur structure ressemble beaucoup à celle de GABA. La présence d'un substituant alkyle sur l'azote du deuxième carbone semble inhiber la réaction enzymatique qui a pour site l'azote du quatrième carbone.

Il resterait à étudier le comportement de ces acides butyriques substitués sur le système nerveux central.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été subventionné par un octroi du Conseil médical des recherches du Canada.

Les auteurs désirent aussi remercier le docteur Paul-M. Gagnon, du département de pathologie, pour les examens histologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ansell, G. B., et Richter, D., A note on the free amino acid content of rat brain, *Biochem. J.*, **57** : 70, 1954.
2. Awapara, J., Landua, J., Fuerst, R., et Seale, B., Free γ-aminobutyric acid in brain, *J. Biol. Chem.*, **187** : 35, 1950.
3. Filteau, G., et Martel, F., Analyse quantitative des acides aminés libres du sérum sanguin par chromatographie bi-dimensionnelle sur papier filtre, *Rev. Canad. biologie*, **15** : 212, 1956.
4. Van Gelder, N. M., et Elliott, K. A. C., Disposition of γ-aminobutyric acid administered to mammals, *J. Neurochem.*, **3** : 139, 1958.
5. Killam, K. F., et Bain, J. A., Convulsant hydrazides : I. In vitro and in vivo inhibition of vitamin B6 enzymes by convulsant hydrazydes, *J. Pharm. Expl. Therap.*, **119** : 255, 1957.
6. Laliberté, R., et Berlinguet, L., Synthèses d'acides aminobutyriques. I. Acides alkylamino-2 amino-4 butyriques, *Can. J. Chem.*, **38** : 1933, 1960.
7. Lang, K., et Oster, H., Untersuchungen über der Stoffenwechsel der γ-Aminobuttersäure und der a-Aminoisobuttersäure, *Biochem. Z.*, **324** : 443, 1953.
8. MacPherson, H. T., et Slater, J. S., y-amino-n-butyric, aspartic, glutamic and pyrrolidonecarboxylic acid : their determination and occurence in gress during conservation, *Biochem. J.*, **71** : 654, 1959.
9. Okunuki, K., Inagaki, M., et Yoneya, T., Metabolism of aminobutyric acid by bacteria, *Symposia on enzyme Chem.* (Japan), **9** : 79, 1954.
10. Roberts, E., et Frankel, S., γ-aminobutyric acid in brain ; its formation from glutamicacid, *J. Biol. Chem.*, **187** : 55, 1950.
11. Salvador, R. A., et Albers, R. W., The distribution of glutamic-γ-aminobutyric transaminase in the nervous system of the Rhesus monkey, *J. Biol. Chem.*, **234** : 922, 1959.
12. Udenfriend, S., Identification of γ-aminobutyric acid in brain by the isotope derivative method., *J. Biol. Chem.*, **187** : 65, 1950.

SÉANCE ANATOMO-CLINIQUE DE L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

CAS 33-680

Jean-Louis BONENFANT et Jean BEAUDOIN
rédacteurs

Il s'agit d'une patiente de 22 ans, hospitalisée pour de l'anurie et de l'anémie. Les antécédents familiaux ou personnels ne contribuent pas à la compréhension de la présente maladie.

La patiente était serveuse dans un restaurant. Six mois avant son admission, elle a présenté un état de fatigue et d'asthénie, sans température, sans signe urinaire ; un diagnostic d'anémie avait été suggéré sans hémogramme, et une médication ferrugineuse installée.

Depuis lors et jusqu'à une semaine avant l'admission, la patiente avait été capable de faire son travail, mais elle admet, sans apporter de précision, qu'elle ne se sentait pas aussi bien que d'habitude.

Quinze jours avant l'admission, la patiente accuse un petit état grippal, extériorisé par une température à 101°F., de la céphalée, des myalgies et une pharyngite non spécifique. Comme seule médication, elle prend de l'acide acétylsalycilique à dose modérée.

Trois jours après le début de ses troubles, s'installe une diarrhée liquide, de huit à dix selles par jour ; il n'y a pas de sang. Peu à peu, apparaît une douleur modérée dans le bas-ventre, irradiant vers la racine des cuisses, sans répercussion lombaire. Selon les dires de la patiente, durant toute cette période, la fonction urinaire aurait été normale.

Trois jours plus tard, sans signe prémonitoire, la patiente arrête d'uriner et, progressivement, s'installe une atteinte de l'état général faite d'asthénie, de nausées, de vomissements. La diarrhée continue, tenace et rebelle.

Deux jours plus tard, la patiente est admise à l'hôpital, pâle, modérément dyspnéique, se plaignant de petits paroxysmes de toux qui s'accompagnent d'expectorations, striées de sang.

Examen physique :

Poids : 116 (130) livres ;
Température : 98,4°F. ;
Pouls : 100 à la minute ;
Pression artérielle : 130/70 mm de Hg.
État de conscience : normal.
État général : fatigue, pâleur.
Peau : absence d'ictère ou de pétéchies.
Système ganglionnaire : pas d'adénopathie palpable.

Les bruits du cœur sont normaux et réguliers, et l'auscultation pulmonaire permet de constater la présence de petits râles bilatéraux.

L'abdomen est légèrement distendu avec une sensibilité diffuse, légère qui semble s'exagérer dans les flancs.

Le toucher rectal était normal et ne nous permettait pas de reconnaître une affection gynécologique particulière.

La vascularisation et la réflexibilité au niveau des membres inférieurs étaient normales.

Laboratoire :

Bordet-Wassermann. Négatif ;

Formule sanguine, le 24 juin 1961 :
Hématocrite : 25 ;
Hémoglobine 8,4 g ;
C.G.M.H. : 3,6 ;
Globules rouges : 2 900 000 ; diamètre 6,9 μ anisocytose : +000 ; thrombocytes normaux ;
Globules blancs : 8 900 (polynucléaires : 85% ; stabs : 5% ; lymphocytes : 7% ; monocytes : 3%).

Hémoglobine. Les 25 juin 1961 : 7,1 g
26 juin 1961 : 6,05 g
27 juin 1961 : 6,3 g
28 juin 1961 : 6,3 g
29 juin 1961 : 4,9 g

Azotémie. Les 24 juin 1961 urée : 2,99
28 juin 1961 urée : 3,65

Réserve alcaline. Le 24 juin 1961 : 13,3 mÉq/l (34,5-23,8).

Kaliémie. Les 25 juin 1961 : 6,3 mÉq/l. (4-6) ;
29 juin 1961 : 5,25 mÉq/l.

Calcémie. Les 24 juin 1961 : 4,2 mÉq/l. (4,5-5,7) ;
28 juin 1961 : 3,8 mÉq/l.

Prothrombinémie. Les 24 juin 1961 : 42,5% ;
28 juin 1961 : 90%.

Épreuve de Coombs directe. Négative.

Examen des urines. Couleur brune ; aspect trouble ; dépôt ; densité : 1013 ; réaction neutre ; albumine : 15,00 g ; glucose : nil ; leucocytes et globules rouges.

Bilirubinémie. Indirecte : 1,9 (0,6-8,0) ;
Totale : 3,5 (3-10).

Prélèvement pharyngé. Négatif.

L. E. cells. Négatives à trois reprises.

Antistreptolysines. 50 unités Todd.

Examens radiologiques :

Thorax : cœur et aorte : normaux.

Poumons : aspect ouaté des deux plages pulmonaires, indiquant un œdème étendu ou la présence de multiples foyers hémorragiques (figure 1).

Pyélographie rétrograde et cystoscopie : négatives.

Abdomen simple : négatif.

Électro-cardiogramme : normal, sauf le dernier tracé qui suggère une hyperkaliémie.

Biopsie rénale :

Le produit de ponction est constitué par un fragment de parenchyme rénal de nature corticale; la structure normale des glomérules est complètement disparue par suite d'une prolifération épithéliale intense, qui fait disparaître presque complètement la structure vasculaire ; les glomérules présentent par endroits un début de transformation scléreuse. Cette prolifération épithéliale est accompagnée d'un infiltrat polynucléaire assez marqué qui intéresse également le tissu interstitiel juxtaglomérulaire. Les tubes proximaux sont légèrement dilatés et contiennent des cylindres albumineux denses, fortement acidophiles (figure 2). Le tissu intersticiel contient, en plus, des traînées d'infiltration lymphocytaire.

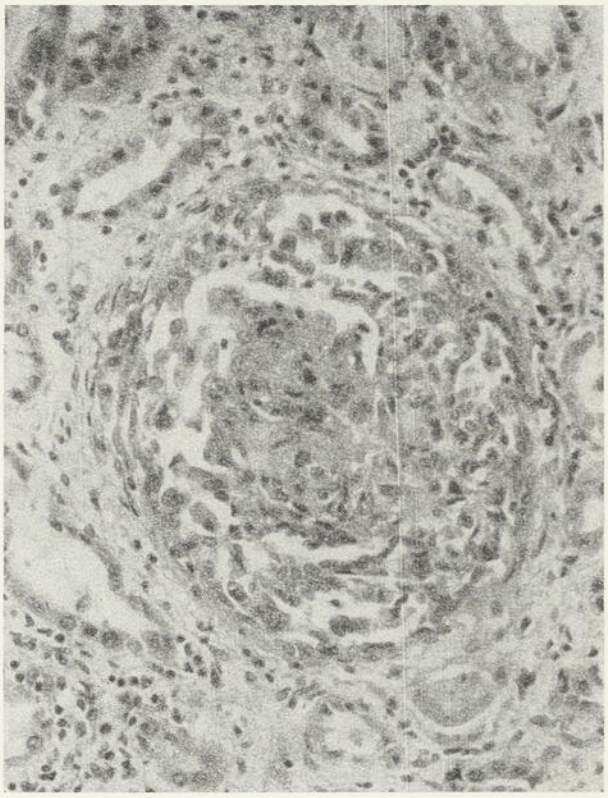


Figure 1. — Prolifération épithéliale intraglomérulaire effaçant la structure normale.

Évolution :

La thérapeutique de soutien constituée par les liquides par voie intraveineuse, quelques transfusions et des résines échangeuses d'ions ne s'avèrent pas un succès. L'état général se détériore, la dyspnée devient de plus en plus importante et les petites expectorations sanglantes continuent.

En dehors de ces expectorations, il n'existe aucun foyer hémorragique particulier cliniquement décelable. La possibilité d'une dialyse est envisagée mais dans la quatrième journée de son hospitalisation, la patiente devient de plus en plus dyspnéique et décède relativement rapidement.

Une autopsie est pratiquée.

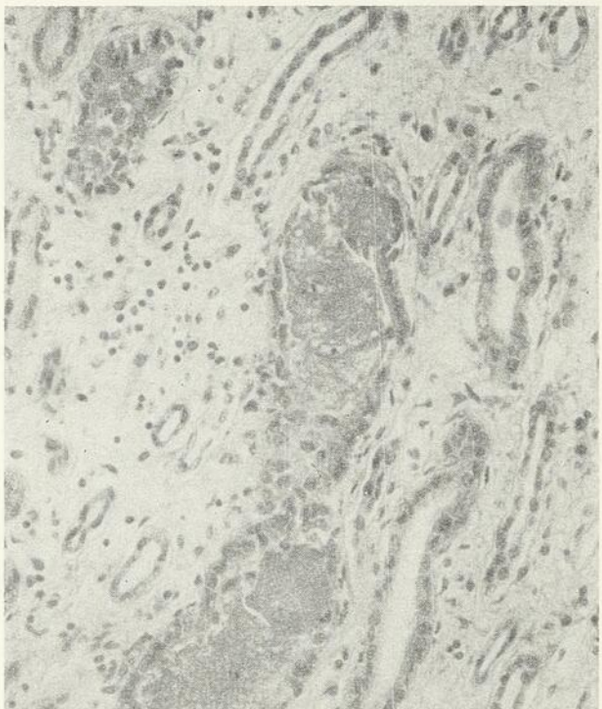


Figure 2. — Cylindre albumineux dans les lumières tubaires avec dégénésescence de l'épithélium.

Docteur Jean-Guy Gélinas :

Il s'agit donc d'une patiente de 22 ans, décédée à la suite d'un syndrome ayant évolué assez rapidement et constitué de phénomènes pulmonaires, gastro-intestinaux et rénaux, ainsi que d'une anémie normocytaire et normochrome auxquels on avait attribué une asthénie qui remontait à six mois.

Nous ferons porter la discussion sur l'anurie, ce phénomène étant, en apparence du moins, le plus important, et nous essaierons par la suite d'y rattacher ou d'en faire découler les autres éléments de ce syndrome.

L'anurie peut être d'origine obstructive, extrarénale ou prérénale, et, enfin, elle peut dépendre de lésions rénales.

Nous éliminons immédiatement la première possibilité, c'est-à-dire l'obstruction des voies urinaires, soit par lithiase urétérale bilatérale, malformation, tumeur, etc., soit par traumatisme, manipulation ou lithiase unilatérale avec anurie réflexe parce que ces phénomènes ne sont pas, pour la plupart, compatibles avec la symptomatologie actuelle, et surtout parce qu'ils ont été éliminés par l'exploration radiologique.

Quant à l'anurie, qu'on appelle prérénale ou extrarénale, elle peut être due au choc, à l'insuffisance cardiaque, à la déshydratation consécutive à une diarrhée importante, à l'obstruction intestinale ou à un défaut d'apport d'eau. On peut aussi l'attribuer aux hémorragies gastro-intestinales et sous-arachnoïdiennes. Enfin, les infections graves, les nécroses tissulaires et l'hémolyse peuvent produire une anurie qu'on ne peut rattacher au groupe des anuries extrarénales puisqu'elles sont capables de créer des lésions tissulaires rénales.

Nous mettons tout de suite de côté ce deuxième groupe, étant donné les lésions glomérulaires décrites dans le rapport de la biopsie. D'ailleurs, il nous semble que l'hémolyse et la déshydratation consécutive à la diarrhée auraient pu être les deux seules possibilités à envisager. Or, la symptomatologie n'est pas en faveur d'une hémolyse, et il est peu probable que la diarrhée à elle seule ait pu produire une insuffisance rénale aussi importante que celle-ci.

Il nous reste le groupe des anuries dites rénales, que nous diviserons en anuries dues aux affections glomérulaires, tubulaires, interstitielles, vasculaires, aux malformations rénales et enfin, aux tumeurs rénales.

Ces deux dernières catégories peuvent facilement être mises de côté dans la discussion actuelle, si l'on s'attache au rapport de la pyélographie rétrograde.

Nous écartons également toutes les affections qui intéressent les tubules en respectant les glomérules, les néphroses chimique et toxique, le *lower nephron nephrosis*, le myélome multiple, etc.

Aussi, les néphrites interstitielles, les pyélonéphrites, la papillite nécrosante et la tuberculose ne semblent pas devoir retenir notre attention.

Parmi les maladies vasculaires, l'absence d'hypertension nous permet d'éliminer la néphrosclérose ; et la prolifération épithéliale glomérulaire ne se rencontre ordinairement pas dans l'artériosclérose rénale, l'infarctus rénal, la nécrose corti-

cale bilatérale, et la glomérulo-sclérose intercapillaire.

Il reste les affections glomérulaires et un groupe de maladies systémiques que nous nous proposons d'étudier à part.

L'absence de substance amyloïde au glomérule nous permet d'éliminer l'amyloïdose rénale. Il ne saurait être question d'éclampsie. Quant à la syphilis, elle se caractérise par un infiltrat interstitiel et ce n'est que tardivement qu'on note une atteinte glomérulaire qui est de l'ordre de l'hyalinisation. La glomérulonéphrite membraneuse ou néphrose lipoïdique est plus fréquente chez les enfants ; habituellement, elle n'amène pas une élévation importante de l'azotémie et elle n'évolue pas vers une insuffisance rénale aussi dramatique et rapide. On note une dégénérescence graisseuse des tubules proximaux et, habituellement, les lésions glomérulaires ne sont pas mises en évidence par les colorations de routine. De plus, ce n'est que rarement qu'on observe une prolifération cellulaire au niveau du glomérule.

Dans la glomérulo-néphrite hémorragique, on observe la présence de globules rouges en dehors des vaisseaux des glomérules et des tubules, et il n'y a pas de prolifération cellulaire.

La glomérulo-néphrite focale, aussi appelée par certains « embolique », souvent consécutive à une endocardite bactérienne subaiguë, mais qu'on peut rencontrer aussi dans la tuberculose et le rhumatisme articulaire aigu se limite la plupart du temps à un petit nombre de glomérules, et les troubles de la fonction rénale sont rarement importants.

Discutons maintenant la possibilité d'une glomérulo-néphrite aiguë. Dans cette affection, il y a souvent une histoire de syndrome grippal, précédant de dix à vingt jours le début des symptômes. Rarement, l'anurie s'installe aussi rapidement, et le patient accuse alors de l'anorexie, des nausées, des vomissements et de la diarrhée, accompagnant une hyperazotémie progressive.

Au point de vue histopathologique, on remarque une prolifération endothéliale au niveau des glomérules avec un envahissement de polynucléaires.

Cependant, la glomérulo-néphrite aiguë se rencontre surtout chez les enfants. On observe assez souvent des œdèmes ; l'hyperazotémie dépasse rarement un gramme, les antistreptolysines sont fréquemment élevées. De plus, l'anémie est rarement aussi importante dès le début.

Au point de vue histologique, la sclérose glomérulaire est un phénomène rencontré plus tard dans l'évolution de cette affection. Pour toutes ces raisons, il ne nous semble pas que l'hypothèse d'une glomérulo-néphrite aiguë mérite d'être retenue.

Dans la glomérulo-néphrite subaiguë ou chronique, il est rare que l'on observe une évolution aussi rapide, à moins qu'il s'agisse d'une phase aiguë, greffée sur une glomérulo-néphrite subaiguë ou chronique. Nous discuterons cette dernière hypothèse.

Lors d'une poussée aiguë au cours d'une néphrite chronique, il n'est pas rare de rencontrer une azotémie élevée et une anémie importante, et on doit s'attendre à une réaction fibreuse au niveau des glomérules.

Nous discuterons maintenant la possibilité d'une maladie du collagène.

Cependant, la période qui s'écoule entre le syndrome grippal et la poussée aiguë est ordinairement plus courte. Il est encore plus surprenant dans une glomérulo-néphrite subaiguë ou chronique de ne pas avoir d'hypertension artérielle ni d'œdème. Enfin, les tubules rénaux sont atteints la plupart du temps, et on y retrouve une dégénérescence graisseuse. Il nous faut cependant admettre qu'il ne nous paraît pas impossible à ce moment de la discussion, que la patiente ait été atteinte d'une glomérulo-néphrite subaiguë atypique, et qu'elle ait fait une poussée aiguë, responsable de l'anurie.

Nous éliminions tout de suite la sclérodermie, vu l'absence de lésions cutanées. De même, il ne peut être question de maladie sérique, la malade n'ayant pas reçu de sérum d'origine animale, d'après l'observation.

Quant à la péri-artérite noueuse, elle s'accompagne habituellement d'une leucocytose, et les lésions qu'on peut retrouver aux reins sont de

l'ordre de la nécrose et de la dégénérescence fibrinoïde, avec infiltrat leucocytaire et thrombivasculaires ; mais il n'est pas question de prolifération épithéliale au glomérule.

Il existe cependant une affection appelée granulomatose nécrosante ou granulomatose de Wegener, que certains interprètent comme une variante de la péri-artérite noueuse, et que d'autres classifient à part, en dehors des collagénoses. Cette affection se caractérise par la présence de granulomes nécrosants et de vasculites au niveau des poumons ou des voies aériennes supérieures, ainsi que par des lésions rénales de l'ordre de la glomérulite focale. Mais au contraire, des glomérulites rencontrées au cours de la tuberculose, de l'endocardite bactérienne et du RAA, cette affection peut amener une insuffisance rénale possiblement mortelle. Cette possibilité nous paraît ici vraisemblable.

Il reste le lupus érythémateux disséminé ; l'âge et le sexe de la patiente de même que la présence d'une anémie importante peuvent s'inscrire en faveur de cette affection ; d'autre part, l'absence d'arthralgie, de leucopénie et de cellules du lupus érythémateux vont à l'encontre de cette hypothèse. De plus, les lésions rénales classiques décrites sont soit l'image en fil de fer (*wire loop*), soit une nécrose glomérulaire, soit des lésions vasculaires, mais rarement cependant une prolifération cellulaire du type décrit dans la biopsie rénale.

Nous sommes donc en présence de trois possibilités ;

1° Une poussée aiguë de néphrite chronique ;
2° La granulomatose de Wegener ;
3° Le lupus érythémateux disséminé.

En relisant l'observation, nous avons été frappé par le fait que la patiente n'était, à l'arrivée, que modérément dyspnéique et que l'on entendait seulement de petits râles bilatéraux, alors qu'elle avait les poumons littéralement remplis d'opacités. Il semble bien que si ces opacités avaient été attribuables à un œdème du poumon, la symptomatologie pulmonaire aurait été beaucoup plus importante.

De plus, ce n'est pas la règle d'avoir de véritables expectorations sanglantes au cours d'un œdème aigu du poumon non compliqué, et il ne nous semble pas qu'une baisse aussi dramatique de l'hémoglobine puisse s'expliquer exclusivement par l'insuffisance rénale. Comme il n'y a pas d'autres phénomènes hémorragiques, et qu'il n'est pas question d'hémolyse, nous croyons à la possibilité de véritables petites hémoptysies rattachables à des lésions pulmonaires. Ce raisonnement amène à douter de la possibilité de la glomérulonéphrite ou du lupus erythémateux disséminé, car ces deux affections ne produisent pas de telles lésions pulmonaires.

La granulomatose de Wegener, apparemment, se rencontre le plus souvent dans sa forme complète, c'est-à-dire que les ulcérations des voies aériennes supérieures sont présentes la plupart du temps. On a cependant rapporté quelques cas de granulomatose incomplète ou, comme on l'a appelé, granulomatose décapitée, c'est-à-dire sans lésions respiratoires supérieures. Dans ces cas, on observe uniquement un syndrome poumon-rein, et il est possible qu'une infection respiratoire ou autre donne un coup de fouet à cette maladie, avec comme résultante, une insuffisance rénale et son cortège symptomatique.

La granulomatose de Wegener à forme incomplète ou décapitée nous semble donc constituer l'affection qui cadre le mieux avec le syndrome actuel et nous n'hésitons pas à en faire notre diagnostic, en dépit de son extrême rareté.

Diagnostic clinique :

— Hémochromatose pulmonaire primitive.
— Atteinte rénale glomérulaire consécutive.

Diagnostic du docteur J.-G. Gélinas :

Granulomatose nécrosante — type Wegener (forme incomplète).

DISCUSSION ANATOMIQUE

Une autopsie a été pratiquée. À l'ouverture de la cage thoracique, on constate que les poumons sont très tuméfiés (gauche, 725 grammes ;

droit, 975 grammes). La coloration est rouge bleuté. À la palpation, la consistance est assez ferme et la surface de coupe est homogène et rouge noirâtre.

Les autres viscères ne présentent aucune partilarité macroscopique (cœur : 285 grammes ; foie, 1 525 grammes ; reins, 175 grammes chacun ; rate, 180 grammes).

La cavité péritonéale contient 500 cm^3 de liquide jaune citrin.

À l'examen histologique, les lésions se situent aux reins et aux poumons.

Les lésions rénales sont surtout d'ordre glomérulaire ; la majorité des glomérules présentent en effet une hyperplasie épithéliale souvent du type dit « en croissant » ; plusieurs glomérules sont complètement sclérosés. Les lumières tubaires contiennent des cylindres albumineux et l'épithélium des tubes distaux présente souvent des phénomènes de dégénérescence. Le tissu interstitiel est infiltré de quelques lymphocytes.

L'aspect histologique est celui d'une glomérulonéphrite subaiguë, de forme proliférative.

Aux poumons, la lésion est de nature essentiellement hémorragique ; la majorité des alvéoles sont bourrés de globules rouges et de très nombreux macrophages remplis d'hémosidérine. Plusieurs lumières bronchiolaires contiennent également du sang (figure 3).

En résumé, il s'agit d'une association d'hémorragie pulmonaire et de glomérulo-néphrite subaiguë proliférative telle que rencontrée dans le syndrome de Goodpasture.

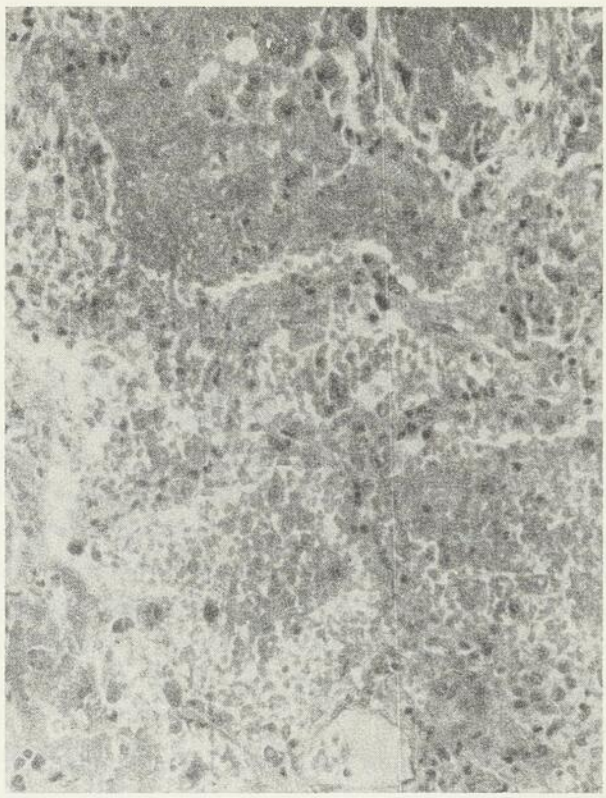


Figure 3. — Hémorragie pulmonaire intra-alvéolaire.

COMMENTAIRES

En 1919, Goodpasture (1) décrivit un syndrome clinique où la glomérulo-néphrite se compliquait d'hémorragie pulmonaire sévère. Plus récemment, soit en 1957, Stenton et Tange (2) rapportèrent neuf observations de ce syndrome. Les manifestations pulmonaires initiales sont habituellement de petites hémoptisies inexpliquées et récidivantes. Les signes d'insuffisance rénale peuvent être plus ou moins marqués et il est parfois nécessaire de procéder à une biopsie rénale.

BIBLIOGRAPHIE

1. GOODPASTURE, E. W., The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza, *Am. J. M. Sc.*, **158** : 863, 1919.
2. STANTON, M. C., et TANGE, J. D., Goodpasture's syndrome (pulmonary associated with glomerulonephritis), *Australasian Ann. Med.*, **7** : 132, 1958.

LA MUCOVISCIDOSE *

Jean PELLETIER

I. HISTORIQUE ET TERMINOLOGIE

La mucoviscidose est une affection connue de fort longue date, puisque Réboul, dès 1904, évoque un « infantilisme pancréatique » et que Garrod et Hurtley parlent de « stéatorrhée congénitale familiale » dès 1912. Vers 1925, Clark et Hadfield, Wilson et Dubois isolent de la maladie cœliaque un groupe de stéatorrhées caractérisées par leur début précoce, la fréquence des complications respiratoires et la gravité du pronostic.

Le syndrome n'est cependant individualisé avec précision que plus tard, entre 1930 et 1938, grâce aux travaux de Fanconi, Farber, Bodian et, surtout, de Dorothy Andersen, aux États-Unis, qui assure à la maladie son entité nosologique et la nomme « fibrose kystique du pancréas ».

Dès lors, de très nombreuses observations sont publiées dans le monde entier, attestant la diffusion de la maladie. Mais on constate bientôt que l'expression « fibrose kystique du pancréas » n'évoque qu'une conception limitative de la maladie ; il devient peu à peu évident que l'ensemble des glandes à mucus de l'économie peut être frappé, suscitant les termes devenus classiques de mucose, et surtout de mucoviscidose (Farber, 1945). Eux-mêmes, cependant, après le recul des dernières quinze années de recherche, paraissent inadéquats, depuis que l'on sait que des systèmes excréteurs extramuqueux sont également susceptibles d'être touchés, tels les glandes sudoripares, salivaires et, surtout, le pancréas.

La pathologie pancréatique n'est donc plus aujourd'hui qu'un des aspects d'une entité aux multiples faces, capable de frapper la plupart des sécrétions exocrines.

Les termes récents, mais encore peu usités de dysexocrinose ou d'eccrinose ont le mérite d'exprimer cette conception élargie de la maladie.

II. FRÉQUENCE

La fréquence de la mucoviscidose est loin d'être négligeable, mais reste difficile à estimer avec précision. Les statistiques anglo-saxonnes, de loin les plus larges, fournissent des chiffres assez divers : l'incidence de la maladie parmi les nouveau-nés est de $^1/_{600^e}$ selon Andersen, et de $^1/_{2\,500^e}$ selon Di Sant'Agnese. Sa responsabilité dans la mortalité infantile est de trois à quatre pour cent.

Les spécialistes du problème insistent sur le nombre de plus en plus considérable de cas reconnus chaque année, ce qui, selon Shwachman, de Boston, résulterait non seulement d'une meilleure connaissance médicale, mais aussi d'une fréquence réellement accrue de la maladie.

Il est surprenant qu'une maladie aussi grave que la muscoviscidose se maintienne à une fréquence élevée ; en effet, il se produit, à chaque génération, une élimination importante de gènes, puisque les enfants atteints meurent, en règle très générale, avant l'âge de la reproduction. Faudrait-il admettre l'existence actuelle d'un nombre élevé de mutations génétiques vers la pathologie ?

On ne fait que commencer à mieux apprécier l'importance de la fibrose kystique du pancréas. Peut-être faut-il incriminer notre relative ignorance vis-à-vis d'un diagnostic parfois difficile. Car l'affection est polymorphe, multipliant des aspects cliniques souvent évocateurs certes, mais plus fréquemment bâtards, trompeurs, et d'une apparente banalité.

* Ce travail a mérité à son auteur le prix Horner 1962.

III. FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

Après enquêtes étiologiques, on a constaté que :

a) Le milieu social et économique, ainsi que les habitudes alimentaires n'entraînent aucune prédisposition ;

b) De même, l'âge de la mère, les conditions de la grossesse, le nombre d'enfants nés de grossesses précédentes, n'exercent aucune influence ;

c) Chaque sexe est également frappé par la maladie ;

d) Il ne s'agit pas d'une fœtopathie secondaire à un processus d'iso-immunisation, comme l'avait suggéré Glandzman, ou liée à une infection maternelle ;

e) Par contre, l'origine génétique de la mucoviscidose est abondamment prouvée : le fait que ces petits malades naissent de parents indemnes, que, dans certaines familles plusieurs sont touchés, que les jumeaux monozygotes sont tous deux frappés, mais avec une intensité variable, qu'une répartition égale existe dans les deux sexes, tout cela évoque une transmission héréditaire selon le mode récessif mendélien.

IV. ASPECTS ANATOMO-CLINIQUES CLASSIQUES

Le tableau clinique réalisé par la mucoviscidose, varie avec l'âge de l'enfant. Chez le nouveau-né, c'est le tableau de l'iléus méconial. Plus tard, des troubles digestifs et respiratoires s'y associent.

A. *L'iléus méconial du nouveau-né*

La mucoviscidose est une cause fréquente des iléus du nouveau-né. En revanche, la fréquence de l'iléus au cours de cette même maladie est faible (trois pour cent à l'Hôpital des Enfants malades), et il est rare que dans une même famille, la maladie se manifeste à plusieurs reprises sous cette forme.

L'enfant est normal à la naissance, mais les manifestations cliniques sont très précoces. Le tableau ressemble à celui-ci : le premier jour, il n'évacue pas son méconium ; le deuxième jour, il refuse le biberon. L'abdomen se distend. Le troisième jour, parfois plus tôt, apparaissent des vomissements d'allure méconiale et des signes de déshydratation. Le ballonnement abdominal progresse. Le toucher rectal nous permet d'éliminer une imperforation anale. Souvent, on note des vomissements bilieux, abondants et répétés. Parfois, on note une zone mate à la percussion et pâteuse à la palpation, dans la partie inférieure droite de l'abdomen.

L'examen radiologique simple de l'abdomen montre une distension aérique des anses grêles de la partie supérieure de l'abdomen, alors qu'à la partie inférieure, on note la présence d'une opacité non homogène, d'aspect moucheté, due à un mélange de bulles d'air emprisonnées dans le méconium. Cette image est absolument caractéristique mais elle est inconstante (un tiers des cas). Si l'état de l'enfant le permet, un lavement opaque objective un microcôlon qui est perméable jusqu'au moment où la substance opaque entre en contact avec le méconium.

L'évolution spontanée de l'iléus méconial vrai est rapidement fatal, du fait de l'occlusion. Cela justifie l'intervention systématique qui, de plus, a souvent un intérêt pour le diagnostic. L'enfant est donc immédiatement dirigé vers un centre chirurgical néo-natal. On y découvre un cæcum normal, un côlon collabé, et des anses iléales distendues, les unes par des gaz, les autres par un méconium très épais, qu'il est presque impossible d'évacuer par l'expression manuelle. Le péristaltisme est inexistant. L'évolution était régulièrement fatale jusqu'à ces dernières années. Désormais l'iléostomie simple ou double, suivie de l'injection de soluté physiologique additionné d'extraits pancréatiques à haute dose, peut déterminer la liquéfaction et l'expulsion de la masse méconiale.

Malgré tous ces soins, le pronostic demeure sombre, car dans la plupart des cas la guérison n'est malheureusement que temporaire. La majorité des malades meurent dans les jours suivant l'intervention, par occlusion intestinale tenace, choc opératoire ou complications pulmonaires suppuratives. Et même si le cap de la période post-

opératoire est passé, et le transit intestinal rétabli, on voit se développer rapidement tous les signes digestifs et respiratoires de la maladie et les enfants meurent de complications pulmonaires dans un délai inférieur à un an.

Certaines variantes anatomo-cliniques peuvent être décrites :

1° Les formes mineures : traduites par un simple retard de l'évacuation méconiale ou par une subocclusion cédant spontanément après quelques jours d'évolution ;

2° Les formes aggravées d'une péritonite méconiale survenant avant ou après la naissance ;

3° Les formes associées à une malformation congénitale : habituellement du tube digestif. Il s'agit souvent d'une atrésie intestinale isolée.

B. *Chez le nourrisson et l'enfant*

La maladie associe de façon caractéristique trois syndromes : syndrome de dénutrition, syndrome digestif et syndrome respiratoire.

1. LE SYNDROME DE DÉNUTRITION :

Souvent le premier en date, il débute habituellement avant trois mois. Le déficit staturo-pondéral devient de plus en plus net, avec fonte du panicule adipeux et du tissu musculaire. On sait maintenant, par le contrôle du poids de l'enfant à la naissance, que l'enfant peut être affecté même au cours de sa vie intra-utérine.

Cette dénutrition étonne d'autant plus que, très souvent, l'appétit est normal et même augmenté, du moins au début. Le mauvais état général s'accentue peu à peu. L'hypotrophie, qui est surtout pondérale, s'explique par l'existence de troubles digestifs chroniques.

2. LE SYNDROME DIGESTIF :

Il est essentiellement représenté par le caractère anormal des selles. Elles sont plus fréquentes (quatre à cinq par jour), et surtout très volumineuses. Elles sont collantes, d'un aspect brillant et d'une odeur fétide, rappelant celle « d'un fond de poulailler ».

L'abdomen est volumineux et distendu, contrastant avec la maigreur du thorax et des membres. La rate est normale. Le foie est souvent augmenté de volume, parfois suffisamment pour réaliser une hépatomégalie pseudo-tumorale. Des alternances de diarrhée et de constipation sont habituelles.

3. LE SYNDROME RESPIRATOIRE :

Responsable de 90 pour cent des mortalités, il apparaît en même temps ou après les troubles digestifs, mais son importance devient prépondérante, dominant la scène clinique et conditionnant le pronostic.

Les aspects sont très variables d'un malade à l'autre, et chez le même sujet, d'une poussée évolutive à la suivante. Un signe fonctionnel accapare l'attention : la toux. Tantôt banale, le plus souvent quinteuse, elle peut ramener une rare expectoration visqueuse, très adhérente, riche d'une flore microbienne et mycosique variée, où prédomine presque toujours le staphylocoque doré pathogène. Elle cède à un traitement antibiotique de quelques jours, mais récidive peu de temps après. La dyspnée survient ensuite, d'abord légère, aux efforts au moment des repas, puis continue à mesure que progresse l'encombrement bronchique. Elle devient alors bruyante, sifflante, expiratoire.

Dans ce tableau de bronchites à répétition, survient brusquement un premier épisode aigu d'infection pulmonaire, qui revêt parfois d'emblée l'aspect d'une broncho-pneumonie sévère et souvent mortelle. Si l'enfant survit, l'évolution prend une allure cyclique, marquée par une succession de poussées d'obstruction bronchique et d'infections broncho-pulmonaires de plus en plus graves.

Entre les poussées, la symptomatologie groupe une courbe thermique irrégulière, avec chute de poids, dyspnée permanente, toux quinteuse incessante et une expectoration visqueuse blanchâtre ou purulente, qui crée de réelles difficultés d'alimentation.

À cette pathologie déjà chargée, la maladie associe souvent une atteinte des voies aériennes

supérieures, et des cavités annexes (sinus, oreilles), donnant à ces petits un timbre de voix d'une raucité surprenante. L'examen clinique du malade révèle en plus un thorax dilaté, globuleux, avec voussure du sternum, témoin d'un emphysème des languettes pulmonaires antérieures ; une cyanose tardive, mais un hippocratisme digital nettement accusé dès les premiers mois de la maladie. Aussi des zones de matité et de tympanisme, des râles bruyants et humides disséminés aux deux plages pulmonaires.

L'exploration radiologique montre des images pathologiques de grande diversité. Un aspect prédomine cependant par sa très haute fréquence : c'est l'hyperclarté emphysémateuse des bases et de la région sternale.

On rencontre également :

a) soit des opacités polaires ou segmentaires ;

b) soit des opacités pommelées de type broncho-pneumonique ;

c) soit des opacités évoquant la pneumonie franche ou la congestion pulmonaire ;

d) soit une image micronodulaire disséminée avec accentuation hilifuge de la trame bronchique et parfois hypertrophie des ganglions médiastinaux.

Le syndrome respiratoire, par sa séméiologie extrêmement variée défie donc toute schématisation stricte. Son évolution est conditionnée par l'atteinte broncho-pulmonaire. À chaque nouvel épisode d'infection respiratoire, peut survenir un accident brutal qui provoque la mort : broncho-pneumonie disséminée, atélectasie massive, emphysème médiastinal, pneumothorax suffocant, perturbation de l'hémodynamique pulmonaire, engendrant un tableau de cœur pulmonaire chronique et une acidose progressive par déséquilibre respiratoire.

Parfois le sujet résiste mieux à l'infection broncho-pulmonaire. L'évolution se fait alors vers une insuffisance respiratoire chronique, avec destruction de l'armature bronchique, dilatation des bronches, insuffisance cardiaque chronique. La mort survient alors, au plus tard, vers la dixième année. Dans 70 pour cent des cas, la durée totale de l'évolution ne dépasse pas un an.

V. ASPECTS ANATOMO-CLINIQUES D'INDIVIDUALISATION RÉCENTE

1. FORMES AVEC COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES :

a) *Déshydratation :*

La grande fréquence et la gravité des épisodes de déshydratation aiguë a été notée par Dorothée Andersen en 1951. Elle constata la sensibilité particulière de ces enfants à la chaleur. Le début est brutal, et se manifeste par des vomissements, bientôt suivis d'un coma fébrile avec déshydratation et collapsus vasculaire. La découverte de l'hyperconcentration électrolytique de la sueur devait fournir une explication pathogénique de ces troubles.

b) *Glycosurie :*

Cette possibilité a été notée par Glandzman. Dans certains cas, un authentique diabète sucré est venu compliquer le cours de la mucoviscidose, signant ainsi l'envahissement du pancréas endocrine par la sclérose proliférative.

Mais la survenue d'un diabète demeure tout à fait exceptionnelle.

D'ailleurs, l'intégrité fonctionnelle du pancréas endocrine a été prouvée expérimentalement, à maintes reprises, par la ligature des canaux pancréatiques. On a réalisé ainsi une mucoviscidose expérimentale. La manœuvre s'est avérée impuissante à provoquer le diabète, vu sans doute la grande capacité de réserve sécrétoire du tissu langhérentiel.

c) *Avitaminose D :*

Complication classique résultant du défaut de la lipase digestive.

d) *Avitaminose A :*

Les taux sériques de vitamine A et de carotène sont habituellement abaissés, par défaut d'absorbtion. On sait que les accidents carentiels sont surtout d'ordre oculaire : héméralopie, xérophtalmie.

e) Avitaminose E :

Le tableau clinique, au cours des carences complètes et prolongées, associe une azoospermie à une fatigabilité musculaire accrue. Mais au cours de la mucoviscidose, l'avitaminose E reste infraclinique. Le trouble gonadique ne peut être mis en évidence vu le jeune âge du patient, et l'atteinte musculaire se traduit tout au plus par une asthénie anormale.

2. FORMES AVEC COMPLICATIONS HÉPATIQUES :

L'hépatomégalie est un des signes les plus classiques de la mucoviscidose.

Il peut s'agir d'une congestion passive asystolique. Cette éventualité est rare.

La stéatose de la glande hépatique est extrêmement fréquente. Probablement liée à des désordres nutritionnels, elle reste sans retentissement sur les fonctions de l'organe.

La cirrhose est également très fréquente. En 1958, Di Sant'Agnese estimait que la fibrose du pancréas était responsable d'environ un tiers de l'ensemble des cirrhoses infantiles. La pathogénie de cette cirrhose reste discutée, mais la majorité des auteurs la classent dans le cadre des cirrhoses biliaires. Comme au niveau du pancréas, la fibrose apparaîtrait secondairement à l'obstruction des canalicules excréteurs par une substance muqueuse anormale en quantité comme en qualité.

3. FORMES AVEC COMPLICATIONS CARDIAQUES:

L'insuffisance ventriculaire droite, compliquant à plus ou moins brève échéance les lésions de broncho-pneumopathie chronique diffuse, est une manifestation terminale classique de la mucoviscidose.

Beaucoup moins connue est la possibilité d'une sclérose myocardique frappant les deux ventricules, sur laquelle ont insisté Nézélov et Lancret, en 1959. Sur un total de 44 observations étudiées aux Enfants malades, ils ont trouvé trois fois une fibrose myocardique très étendue et une fois des îlots de nécrose dans le myocarde. La cause est mal élucidée, mais on pense à une avitaminose B.

4. FORMES INCOMPLÈTES DE LA MALADIE :

a) Forme athrepsique pure :

Elle fut individualisée en France par Bernheim et ses collaborateurs en 1958. L'observation publiée concernait un nourrisson présentant un syndrome de dénutrition progressive rapidement fatale sans que les fonctions digestives ni l'état pulmonaire n'aient cliniquement évoqué l'hypothèse d'une mucoviscidose. Ce syndrome apparaîtrait dès la croissance *in utero*.

b) Forme digestive pure :

Elle simule la maladie cœliaque et s'explique probablement par le début retardé du syndrome respiratoire.

c) Forme avec fonction pancréatique normale :

La plus intéressante à étudier. C'est Gibbs qui, le premier, attira l'attention sur elle. Depuis, d'importants travaux, surtout ceux de Shwachman et de Di Sant'Agnese, y ont été consacrés. Leurs conclusions peuvent se résumer ainsi : dans ses formes typiques, la mucoviscidose associe trois atteintes fondamentales : pancréatique, pulmonaire et sudorale. Aucune d'entre elles n'est cependant obligatoire, mais l'hyperélectrolytémie sudorale est de loin la plus fidèle, et l'insuffisance digestive la moins constante. En effet, Di Sant'Agnese estime que 99 pour cent des enfants qui souffrent du syndrome respiratoire et digestif, ont en même temps le trouble sudoral. L'inverse n'est pas vrai, puisqu'une hyperélectrolytémie, associée à un trouble respiratoire évocateur, peut coexister avec une fonction pancréatique normale. Shwachman, en 1955, chiffrait cette éventualité à dix pour cent des cas de mucoviscidose. Le syndrome sudoral est donc, et demeure, le seul stigmate de la maladie. La valeur de cette hyperélectrolytémie sudorale, dès lors qu'elle dépasse une certaine norme (80 mEq. par litre), apparaît pratiquement absolue et n'a jamais été découverte hors du cadre de l'affection.

5. FORMES ÉVOLUTIVES :

Fort heureusement, la notion classique d'un début précoce et d'une mortalité inéluctable dans

les premières années de la vie, est tempérée par les statistiques les plus récentes ; les aspects d'évolution moins sévère se multiplient, telles les formes incomplètes à fonction pancréatique conservée ou simplement dissociée.

a) Forme à début clinique retardé :

Les premiers signes de la maladie n'apparaissent que dans la deuxième enfance ou même à l'adolescence.

b) Forme à évolution prolongée :

Shwachman, en 1958, pouvait présenter une statistique de 105 malades, ayant tous survécu plus de cinq ans. Parmi eux, certains avaient dépassé l'âge de 20 ans. Il eut même quelques cas où le tableau clinique finît par se stabiliser, voire même s'améliorer spontanément et définitivement.

VI. ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

1. *Le pancréas :*

C'est l'organe le plus atteint. L'examen macroscopique ne révèle que de discrètes modifications : bords émoussés, lobulations plus fines, consistance légèrement augmentée. Mais au microscope, les lésions sont patentes, et se groupent sous trois chefs :

a) Dilatation pseudo-kystique des canalicules pancréatiques et des acini, le tout évoluant vers l'atrophie ;

b) Substitution progressive de la fibrose au tissu glandulaire ;

c) Intégrité des îlots de Langhérans.

En montrant que les lésions pancréatiques paraissent secondaires à l'obstruction mécanique des acini et des canaux excréteurs par un mucus anormal, l'histologie a permis d'élaborer la théorie de la mucose.

2. *Le poumon :*

L'étude anatomique y découvre deux ordres de manifestations :

a) Les unes, sans spécificité : emphysème, atélectasie, obstructions et dilatations bronchiques, sclérose proliférative et mutilante, infections bronchiques et parenchymenteuses de type divers;

b) Les autres, à aspect histologique très évocateur : distension et obstruction des glandes et canalicules bronchiques par une sécrétion anormale ayant les mêmes caractères tinctoriaux que celle retrouvée au niveau du pancréas.

3. *Le tube digestif :*

On trouve, irrégulièrement réparties sur tout le tube digestif, des lésions de mucose ; hypersécrétions des glandes muqueuses, concrétions éosinophiles. Des lésions sont souvent notées sur l'œsophage, l'intestin, la vésicule biliaire. Les glandes salivaires sont aussi le siège d'une mucose avec dilatation des canaux, sans fibrose associée.

4. *Le foie :*

Il est aussi le siège d'une évolution scléreuse. Les différents stades de l'évolution iraient de l'obstruction des canalicules biliaires jusqu'à la cirrhose nodulaire.

5. *La rate :*

Le plus souvent, elle est normale. Lorsqu'il existe une cirrhose avec hypertension portale, elle est le siège d'une congestion mais sans fibrose.

6. *La peau :*

La peau est strictement normale. Il n'existe aucune altération anatomique des glandes sudoripares.

7. *Autres lésions :*

Des lésions de mucose sont souvent rencontrées sur la luette, l'urèthre, le col de l'utérus, attestant ainsi la diffusion du processus.

VII. PHYSIOPATHOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Une théorie pathogénique de la maladie doit rendre compte à la fois de la mucoviscidose et des anomalies sudorales. À l'heure actuelle, si l'on conçoit les raisons et les conséquences de la mucose, la cause des anomalies sudorales reste mystérieuse et la coexistence de ces deux ordres de troubles reste incomprise.

1. L'ATTEINTE PANCRÉATIQUE :

On a déjà dit que le pancréas fut longtemps considéré comme le substratum physiopathologique exclusif de la maladie. En fait, il ne peut rendre compte de toutes les manifestations cliniques.

Cette atteinte du pancréas expliquerait bien, quoique partiellement, l'iléus méconial du nouveau-né. L'iléus proviendrait, en effet, d'une viciation des fonctions exocrines des glandes muqueuses de l'estomac et de l'intestin d'une part, des acini pancréatiques d'autre part. Il est en effet prouvé que l'activité sécrétoire gastro-intestinale joue un rôle prépondérant dans la formation du méconium ; que ce méconium, au cours de la mucoviscidose, présente une composition anormale, surtout au niveau des muco-protéines, dont les propriétés physico-chimiques sont différentes de celles du méconium normal.

L'iléus résulterait donc du caractère pathologique des sécrétions muqueuses du tube digestif et de l'achylie pancréatique.

Les troubles digestifs et nutritionnels du nourrisson et de l'enfant seraient liés au même mécanisme : l'absence d'enzyme pancréatique entraîne le défaut de digestion des lipides et des protéines. D'ailleurs, l'ingestion orale de graisse ne produit aucune élévation sensible de la lipémie.

2. L'ATTEINTE PULMONAIRE :

Elle a vu s'affronter deux conceptions : pour D. Andersen, les troubles respiratoires étaient directement liés à l'avitaminose A. Cette théorie, maintenant, est abandonnée et fait place à la notion d'une atteinte bronchique, liée à l'obstruction des glandes muqueuses bronchiques par un mucus anormalement épais.

Il en résulte un emphysème obstructif, point d'appel de surinfections aux manifestations diverses.

3. L'ATTEINTE DE TOUTES LES GLANDES MUQUEUSES :

On sait que toutes les glandes muqueuses de l'organisme peuvent être intéressées dans ce processus de mucoviscidose. Mais le mécanisme de cette anomalie demeure parfaitement inconnu. Certains évoquent l'absence d'une mucinase, nécessaire à la fluidification des sécrétions muqueuses.

4. L'ATTEINTE DES GLANDES EXOCRINES :

Cependant l'anomalie sudorale ne nous permet pas de réduire la maladie à une atteinte exclusive du système sécrétoire muqueux. Le pancréas, qui est pourtant gravement impliqué dans ce syndrome, n'est-il pas lui-même une glande séreuse plutôt que muqueuse ? On a remarqué, au niveau de la parotide, un flot salivaire plus abondant et plus concentré en électrolytes et même, un seuil d'excitation vagomimétique diminué. Et la parotide n'est-elle pas une glande à sécrétion exclusivement séreuse ?

C'est cependant au niveau des glandes sudoripares que la perturbation est la plus manifeste et la plus constante. Perturbation à la fois quantitative (flux sudoral accru) et qualitative (hyperélectrolytémie). Mais ce qui frappe, c'est que le trouble reste purement fonctionnel, sans aucune altération histologique de la glande. La sécrétion sudorale, on le sait, est sous le contrôle du système nerveux végétatif à commande cholinergique. Tout se passe donc comme si la mucoviscidose s'accompagne d'une activité cholinergique augmentée au niveau des glandes sudoripares.

Or toutes les fonctions touchées sont à commande cholinergique, et cela nous conduit à l'hypothèse de Gochberg, à savoir que la mucoviscidose serait une maladie héréditaire, enzymatique, frappant toutes les sécrétions exocrines à commande cholinergique.

VIII. DIAGNOSTIC

À la période néo-natale, c'est le problème de l'iléus méconial et de sa cause qui peut se poser. C'est un diagnostic d'urgence. On élimine facilement une imperforation anale par le toucher rectal. Il faut discuter parfois une occlusion fonctionnelle par atonie intestinale. L'éventualité d'une occlusion mécanique produite par

volvulus, atrésie ou brides, peut aussi en imposer pour un iléus à méconium. Au demeurant, un simple retard d'évacuation doit nous faire soupçonner une mucoviscidose.

En dehors de la période néo-natale, quatre critères de base doivent nous guider dans le diagnostic d'une mucoviscidose :

A. L'insuffisance pancréatique ;

B. La broncho-pneumopathie ;

C. L'anomalie sudorale ;

D. La diathèse familiale.

Reprenons-les maintenant un à un.

A. *L'insuffisance pancréatique :*

Elle s'extériorise par des troubles digestifs dans 90 pour cent des cas. Retard staturo-pondéral. Stéatorrhée. Abdomen volumineux. Hypotrophie musculaire. Absence de ferments pancréatiques dans le suc duodénal et dans les selles.

L'un des diagnostics les plus classiques oppose la mucoviscidose, à prédominance digestive, et la maladie cœliaque, se situant au niveau de l'absorption. Dans les deux cas, le tableau clinique est essentiellement marqué par des troubles intestinaux chroniques, dominés par la diarrhée, et compliqués d'un syndrome de dénutrition grave.

Le tableau I résume les principaux éléments permettant de distinguer les deux affections.

B. *La broncho-pneumopathie :*

Toux quinteuse. Expectoration visqueuse. Cyanose. Dyspnée. Hippocratisme digital. Thorax globuleux. Râles sibilants et sous-crépitants. Images radiologiques d'emphysème obstructif, d'atélectasie lobaire, de broncho-pneumonie, de pneumonie lobaire.

TABLEAU I

Diagnostic différentiel de la maladie cœliaque et de la mucoviscidose

	MALADIE CŒLIAQUE	MUCOVISCIDOSE
Examens cliniques :		
Histoire familiale	Pas de notion héréditaire	Notion héréditaire fréquente
Âge de début	Au-dessus de un an	Chez nouveau-né et nourrisson
Signes respiratoires	Absents	Présents dans 95 pour cent des cas
Appétit	Diminué	Augmenté
Sudation	Normale	Augmentée
Manifestations psychiques.	Tristesse, irritabilité	Caractère gai et enjoué
Examens paracliniques :		
Suc duodénal :		
Viscosité	Normale	Augmentée
Activité enzymatique	Normale	Absente, diminuée ou dissociée
Chimisme des selles :		
Stéatorrhée	Présente	Présente
Azote fécal	Normal	Augmenté
Activité trypsique des selles	Normale	Absente ou abaissée
Hyperglycémie provoquée	Courbe aplatie	Courbe normale
Absorption de la vitamine A :		
En solution huileuse	Nulle ou basse	Nulle ou basse
En solution alcoolique	Nulle ou basse	Normale
Épreuve d'hyperaminoacidémie provoquée (West)	Normale	Très perturbée
Test de la sueur	Normal	Abondance et hyperconcentration

C. *L'anomalie sudorale :*

C'est nettement le signe le plus fidèle, survenant dans 99 pour cent des cas. Toutes les publications confirment que la concentration saline des malades est de deux à quatre fois superieure à celle des témoins.

On sait maintenant que le test de la sueur est d'une importance primordiale dans le diagnostic de la mucoviscidose.

Mais le test a ses limites : chez un individu sain, la concentration ionique de la sueur peut être majorée :

1. *Selon certains facteurs physiologiques :*

a) La sueur de la paume des mains est plus riche en sel que celle du tronc ;

b) La concentration en NaCl tend à augmenter avec la température superficielle du tégument et profonde du corps ;

c) L'ingestion préalable d'une grande quantité de sel peut majorer son excrétion sudorale.

2. *Selon certains facteurs pathologiques :*

a) L'insuffisance surrénalienne ;
b) L'hypothyroïdie ;
c) La néphropathie ;
d) Le diabète insipide ;
e) La méningite tuberculeuse ;
f) Les bronchites chroniques.

Il apparaît cependant que ces majorations de l'électrolytémie sudorale en dehors de la mucoviscidose, sont à la fois inconstantes et peu marquées, ce qui les oppose aux hyperélectrolytémies constantes et importantes de la fibrose du pancréas.

Le diagnostic de mucoviscidose en fonction du *test de la sueur* présente une difficulté variable selon les chiffres obtenus :

a) Lorsque le taux des électrolytes dépasse 80 mEq/litre, la fibrose du pancréas est très probable ; elle est pratiquement certaine lorsqu'un des chiffres atteint ou dépasse 100 mEq/litre,

b) Lorsque le taux du Na et du Cl n'atteint pas 60 mEq/litre, l'hypothèse de mucoviscidose est très improbable ; elle peut être pratiquement éliminée, lorsque les chiffres restent inférieurs à 50 mEq.

c) Il existe donc une zone transitionnelle entre 60 et 80 mEq où l'on rencontre à la fois des mucoviscidoses, des sujets sains, et des états pathologiques autres que la fibrose kystique du pancréas.

Nous ne pensons pas qu'il soit nécessaire de parler longuement sur les différentes techniques du test de la sueur. Les procédés proposés depuis 1953 sont fort nombreux, et cette recherche de méthodes nouvelles découle des considérations suivantes :

a) Il n'est pas toujours facile de recueillir la sueur, notamment chez les bébés de moins de six mois ;

b) Le procédé doit être sans danger, ce qui n'est pas vrai pour toutes les techniques préconisées. Plusieurs d'entre elles peuvent devenir facilement exténuantes pour un nourrisson souvent aux prises avec une grave infection. Inutile d'insister sur les précautions à prendre lorsque l'on a affaire à un prématuré.

IX. TRAITEMENT

A. *Chez le nouveau-né*

La thérapeutique de l'iléus méconial est chirurgicale ; elle autorise certains espoirs depuis les premiers succès de Hiatt et Wilson en 1948, et depuis les statistiques de Gross faisant état d'une survie de 79 pour cent des cas opérés. Gross recommande la résection de l'iléon terminal avec iléostomie double transitoire.

B. *Chez le nourrission et l'enfant plus âgé*

Le traitement est difficile à schématiser, tant sont variés les manifestations cliniques et les modes évolutifs de la mucoviscidose. La thérapeutique peut se résumer sous trois chefs :

1. Compenser les troubles nutritionnels ;
2. Prévenir puis guérir l'infection pulmonaire ;
3. Pallier aux éventuelles pertes de sel.

1. LA DIÉTÉTIQUE

La diététique de la fibrose kystique du pancréas a été l'objet de nombreuses études. On sait toute l'importance que D. Andersen lui donna, convaincue que tous les troubles s'expliquaient par une hypovitaminose A. Depuis, le rôle de la carence en carotène a perdu beaucoup de son importance au profit d'une conception plus large de la maladie.

Tous les auteurs sont d'accord pour prescrire un régime riche en calories : 150 à 200 cal./kg. Cette haute teneur en calories aide à retenir les produits azotés, indispensables à la croissance.

On évitera une diététique trop riche en graisses, mais l'on prescrira une ration très largement pourvue en protéines. Il peut être utile, surtout chez les tout jeunes enfants, de faciliter l'apport azoté par l'usage d'hydrolysats de protéines. Ne perdons pas de vue que l'azote fécal est sensiblement augmenté au cours de la mucoviscidose.

Les vitamines seront utilisées de façon systématique et à des posologies assez fortes. On choisira de préférence les hydrosols polyvitaminés. Les doses seront de 2 000 unités par jour de vitamines D, et de 10 000 unités par jour de vitamines A.

L'efficacité de l'opothérapie pancréatique est moins grande qu'on ne l'avait espéré. La plupart des auteurs en recommandent quand même l'emploi, et proposent d'en vérifier l'efficacité en suivant l'aspect, le poids et l'activité trypsique des selles.

2. LA PERTE EXCESSIVE DE SEL :

C'est un phénomène souvent oublié et pourtant susceptible de graves conséquences. Chez l'enfant du second âge il suffira de saler abondamment les repas. Chez le nourrisson, en cas de sudation exagérée, la prise de biberons de soluté physiologique sera nécessaire et, en cas de coup de chaleur, l'apport immédiat, par voie veineuse, de solutions salines s'impose.

3. L'ÉTAT DES POUMONS :

Il conditionne habituellement le pronostic. Il n'existe aucun traitement pour prévenir l'anomalie sécrétoire bronchique.

C'est toutefois le développement très rapide de l'infection qui est responsable des désordres anatomiques les plus sévères et, à plus ou moins longue échéance, de la défaillance respiratoire et cardiaque.

Di Sant'Agnese, à New-York, et Shwachman, à Boston, présentent la même recette thérapeutique, au cours d'un état d'infection pulmonaire grave :

a) Intramusculaire : Pénicilline, 800 000 unités/jour ; Streptomycine, 1g/jour.

b) Par inhalation : Pénicilline, 100 000, q.i.d. ; Streptomycine, 200 mg, q.i.d.

c) *Per os* : Chloromycétine, 50 mg/kg/jour ; Tétracycline, 50/kg/jour.

Le traitement prophylactique ne doit pas être négligé, *as long as there is rœntgenologic evidence of lung involvement*, comme l'affirme Shwachman.

Per os : tétracycline ou chloromycétine, 500 mg/jour ;

Par inhalation : comme plus haut.

De nombreuses tentatives ont été faites pour essayer de fluidifier les sécrétions bronchiques. Les fluidifiants et expectorants classiques, tels que le benzoate de sodium, les iodures de sodium et de potassium, sont toujours restés d'efficacité médiocre. Par contre, les aérosols de streptokinase et streptodornase semblent utiles et sont recommandés par Shwachman.

On recherchera et traitera avec beaucoup de soins les infections qui atteignent fréquemment les voies aériennes supérieures et leurs cavités annexes : rhinopharyngites, sinusites, otites.

Malgré le manque de spécificité de ces différentes thérapeutiques, et l'absence d'un traitement susceptible de s'attaquer à l'origine même d'une maladie dont nous ignorons la nature profonde, la durée de vie des malades s'est notablement allongée depuis une décade.

X. RÉSUMÉ

La mucoviscidose est une maladie impliquant toutes les glandes exocrines de l'organisme. C'est un dysfonctionnement des glandes exocrines, se traduisant, en autant que les glandes muqueuses sont concernées, par la sécrétion d'un mucus très

épais qui, ne parvenant pas à être évacué, stagne sur place et entraîne une obstruction mécanique de la glande intéressée. Au niveau du pancréas l'anomalie se traduit par une achylie pancréatique, laquelle rend compte du syndrome athrepsique et digestif. Les lésions de l'arbre bronchique se réclament des mêmes facteurs : production de sécrétions très épaisses et stagnation sur place de ces mêmes produits. L'évolution de l'encombrement bronchique vers l'infection bronchique ne nous surprend pas du tout.

C'est l'atteinte des appareils exocrines extra-muqueux, telles les glandes salivaires, parotides et surtout sudoripares, qui est plus difficile à expliquer. On sait que cette atteinte reste purement fonctionnelle. Si on veut se défaire de l'impasse, on doit se ranger à l'hypothèse de Gochberg : « . . . maladie héréditaire enzymatique frappant toutes les sécrétions exocrines à commande cholinergique . . . »

L'arsenal des antibiotiques nous aide à prolonger la vie de ces petits presque sans défense, mais hélas, la résistance microbienne au traitement finit par s'installer tôt ou tard et, alors, on assiste, impuissants, à l'évolution vers l'issue fatale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barbero, G. J., et Chernick, W., Function of the salivary glands in cystic fibrosis of the pancreas, *Pædiatrics*, **22** : 945, 1958.
2. Barbero, G. J., Ih Chin Kim et McGavran, J., A simplified technique for the sweat test in the diagnosis of fibrocystic disease of the pancreas, *Pædiatrics*, **18** : 189, 1956.
3. Boyer, P. H., Low birth weight in cystic fibrosis of the pancreas, *Pædiatrics*, **16** : 778, 1955.
4. Chernick, W., et Barbero, G. J., Composition of tracheobronchitic secretions in mucoviscidosis, *Pædiatrics*, **24** : 739, 1959.
5. Christopher, F., Textbook of surgery, p. 588, *Saunders*, Philadelphie, 1960.
6. Di Sant'Agnese, P. A., Fibrocystic disease of the pancreas, a generalized disease of exocrine glands, *J.A.M.A.*, **160** : 846, 1956.
7. Di Sant'Agnese, P. A., Fibrocystic disease of the pancreas with normal or partial pancreatic function, *Pædiatrics*, **15** : 685, 1955.
8. Di Sant'Agnese, P. A., Bronchial obstruction with lobar atelectasis and emphysema in fibrocystic disease of the pancreas, *Pædiatrics*, **12** : 178, 1953.
9. Di Sant'Agnese, P. A., et Blanc, W. A., A distinctive type of biliary cirrhosis of the liver associated with fibrocystic disease of the pancreas, *Pædiatrics*, **18** : 387, 1956.
10. Di Sant'Agnese, P. A., Dische, Z., et Danilczenko, A., Physiochemical difference of mucoproteins of duodenal fluid of patients with cystic fibrosis of the pancreas and controls, *Pædiatrics*, **19** : 252, 1957.
11. Di Sant'Agnese, P. A., Grossman, J., Darling, R. C., et Denning, C. R., Saliva, tears and duodenal contents in cystic fibrosis of the pancreas, *Pædiatrics*, **22** : 507, 1958.
12. Gaudier, B., Ponte, C., et Delattre, B., La maladie fibrokystique du pancréas, *Lille méd.*, **5** : 476, 1960.
13. Gochberg, S. H., et Cooke, R. E., Physiology of the sweat glands in fibrocystic disease of the pancreas, *Pædiatrics*, **18** : 701, 1956.
14. Hart, W., et Naime, M. J., A screening test for cystic fibrosis of the pancreas using analysis of saliva, *Pædiatrics*, **19** : 372, 1957.
15. Ingelfinger, F. J., Fibrocystic disease of the pancreas *in* Principles of internal medicine, p. 1482, *Harrison*, 1958.
16. Lamy, M., Royer, P., et Frezal, J., Les maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant, p. 171, *Masson et Cie*, Paris, 1959.
17. Larsson, Y., The islets of Langherans in fibrocystic disease of the pancreas, *Pædiatrics*, **21** : 893, 1958.
18. Lowe, C. U., et Pessin, V., Metabolic consequences of pancreatic insufficiency in fibrocystic disease of the pancreas, *Pædiatrics*, **23** : 738, 1959.
19. Robbins, S. L., Diseases of infancy and childhood *in* Textbook of pathology with clinical applications, p. 431, *Saunders*, Philadelphie, 1957.
20. Vallery-Radot, P., Hamburger, J., et Lhermitte, F., Fibrose kystique du pancréas *in* Pathologie médicale, p. 459, *Flammarion*, Paris, 1948.
21. West, J. R., Levin, S. M., et Di Sant'Agnese, P. A., Pulmonary function in cystic fibrosis of the pancreas, *Pædiatrics*, **13** : 155, 1954.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU PROLAPSUS GÉNITAL

Considérations préliminaires *

J.-Y. McGRAW

département de chirurgie,
Hôpital Royal Victoria et université McGill, Montréal

I. NATURE ET ORIGINE DES PROCÉDÉS DE TRAITEMENT

L'opinion générale a longtemps été unanime à ne reconnaître au prolapsus génital aucune méthode universelle de traitement capable de parer indifféremment à toutes ses éventualités. Conformément à l'heureux succès remporté avec une pratique extensive de la technique, mais bien qu'une telle présomption soit loin d'être acceptée ou même partagée dans tous les milieux, il semble qu'un seul procédé chirurgical, l'opération de Manchester, ne soit ainsi avéré directement applicable à tous les cas de prolapsus chez des patientes de tout âge.

La technique, initialement décrite par Donald (3) de Manchester, et légèrement modifiée dans la suite par Fothergill (4) de la même clinique, bien que comportant aujourd'hui de multiples variantes, reconnaît comme principe fondamental, associée à une colporraphie antérieure, l'amputation du col utérin suivie d'une colpopérinéorraphie avec suture des muscles releveurs de l'anus.

L'École française, un peu dans le même sens, soutient que dans tous les cas, la restauration du plancher vagino-périnéal constitue l'acte fondamental et l'intervention, qui en conséquence doit comprendre, outre le rétrécissement des parois vaginales, après excision des tissus en excès (ce que réalisent les colporraphies antérieure et postérieure), la réfection du périnée, avec relèvement de la fourchette par l'opération de Hégar, la colpo-périnéorraphie. De plus, pour qu'elle ait son plein et durable effet de maintien, l'opération doit satisfaire à une triple condition : d'abord rendre à la vulve son étroitesse normale et rétablir l'éperon, normalement relevé, de sa commissure inférieure ; restaurer ensuite un périnée long, épais et bien étoffé ; enfin refaire, à l'étage supérieur, le plancher pelvien.

L'École américaine, pour sa part, n'utilise presque exclusivement que l'hystérectomie vaginale. Or, comme l'opération par elle-même ne peut constituer un traitement du prolapsus vaginal, il s'ensuit qu'une attention particulière doit être apportée pour bien ancrer la partie supérieure de ce dernier, de façon à assurer sa suspension. Malgré, cependant, le plus grand soin apporté à la fermeture supérieure du canal vaginal, il reste encore assez fréquent de déplorer dans les suites postopératoires plus ou moins éloignées une chute du dôme vaginal (1), pour lequel, d'ailleurs, l'opération que nous voulons proposer ici représente une indication particulière.

Parmi les procédés d'importance encore proposés, mais bien que d'un usage aujourd'hui très restreint, il convient en plus de mentionner l'opération de Neugebauer-Le Fort et certaines opérations d'interposition. Quant aux interventions de suspension de l'utérus, si elles furent au nombre des toutes premières à être utilisées dans le traitement du prolapsus utérin, leur emploi fut initialement de courte durée. À la suite en effet des pauvres résultats obtenus par Kocher, Murphy et Olshausen (10 et 11), qui s'étaient respectivement

* Reçu le 22 août 1962.

proposés de fixer l'utérus soit à toutes les couches de la paroi abdominale, soit à l'aponévrose du muscle grand droit après excision de la muqueuse utérine, le recours à l'approche abdominale était progressivement tombé en désuétude, de sorte que dès 1930 leur oubli était devenu complet et général.

Aujourd'hui leur emploi semble limité à de rares cas exceptionnels, comme par exemple au cours d'une laparotomie chez une patiente atteinte d'un prolapsus. Il se trouve encore quelques auteurs, toutefois, qui décrivent sporadiquement de nouvelles méthodes abdominales de traitement du prolapsus. C'est ainsi que Schultz (14 et 15) rapportant tout récemment quelque soixante-dix cas de prolapsus ainsi traités par fixation de l'isthme utérin au promontoire, affirma avoir obtenu de très bons résultats avec un tel procédé, dont le plus grand inconvénient à son avis était le danger d'iléus, mais qu'il recommandait seulement dans les cas de prolapsus complet ou encore récidivant.

D'autres opérations utilisant la même voie d'approche, et spécialement proposées pour les larges cystocèles, furent ultérieurement décrites d'abord en Amérique par Peterson et Arje (12) et Speirs (16), puis en Russie par Dobrotin et Drobjazka (2). Enfin le procédé de la suspension-fixation utérine semble avoir été repopularisé au cours des dernières années (5 et 7) et les derniers travaux parus sur le sujet (6, 13 et 17) soutiennent qu'il constitue effectivement un mode sûr de traitement, particulièrement convenable aux cas de prolapsus où une laparotomie est rendue nécessaire pour d'autres raisons, y trouvant alors sa plus grande indication.

Il reste cependant que la très grande partie de la littérature parue sur le sujet depuis de nombreuses années consiste presque exclusivement en comptes rendus de volumineuses séries de cas cherchant à démontrer les résultats éloignés obtenus avec les quatre grands procédés conventionnels de traitement, soit par ordre d'importance l'opération de Manchester, l'hystérectomie vaginale, l'opération de Neugebauer-LeFort et les interventions d'interposition. Quelques modifications furent bien apportées au cours des années à l'une ou l'autre de ces méthodes, mais ont été pour la plupart de peu d'importance, de sorte que les techniques opératoires vraiment nouvelles qui ont pu être décrites depuis leur introduction ont été extrêmement rares et peu nombreuses.

II. BASES DU TRAITEMENT

Les pauvres résultats, comme les récidives rapides, obtenus avec les simples procédés de suture et les opérations de ventrofixation eurent au moins le mérite de donner naissance à une étude plus approfondie de l'anatomie pelvienne, d'où résulta cependant la formation de deux écoles assez distinctes et très opposées : la première, attachant plus d'importance aux muscles du plancher pelvien dans le maintien de la position de l'utérus ; la seconde, considérant au contraire le tissu conjonctif pelvien avec ses fascias et ses ligaments comme la partie essentielle du mécanisme de fixation de l'organe. À la suite de ces premiers travaux et comme résultat d'une pareille divergence d'opinions, il devint d'usage, au cours des opérations pour prolapsus, de suturer à la fois les structures profondes, les muscles releveurs de l'anus, les fascias et la base des ligaments larges. Ceci conduisit évidemment à une reconnaissance accrue de l'opération de Manchester et de son exactitude anatomique.

Or le problème n'est peut-être pas aussi tranché que semblerait l'indiquer l'une ou l'autre de ces théories, et il est fort vraisemblable que les deux facteurs, dans la fixité et le support des organes génitaux, agissent comme une unité fonctionnelle où le rôle le plus important doit cependant être attribué au tissu conjonctif pelvien, et plus particulièrement aux ligaments cardinaux. Une telle conception rejoint d'ailleurs notre compréhension du mécanisme général de fixation des organes intrapelviens comportant à côté du rôle actif de la suspension viscérale, le rôle passif du support périnéal, où une incompétence du plancher pelvien peut évidemment faciliter secondairement l'incidence du prolapsus (8 et 9).

Puisqu'elle constitue la base même sur laquelle doit se fonder l'intervention thérapeutique pour être rationnelle et efficace, une connaissance éclairée du mécanisme anatomo-pathologique des déplacements utéro-vaginaux, appuyée sur une considération minutieuse du double facteur anatomique et physiologique, s'avère donc extrêmement importante et primordiale. Or, bien qu'en pratique la thérapeutique chirurgicale ait surtout considéré le soutien inférieur de l'utérus, par intervention plastique sur le plancher vagino-périnéal (restauration et relèvement du périnée, diminution de la béance de l'orifice vulvaire, rétrécissement et consolidation des parois vaginales), il faut bien reconnaître la primauté des moyens de suspension de l'utérus sur ses moyens de soutien : l'organe en effet, un peu comme la plupart des autres viscères de l'organisme (cœur, œsophage, foie, rate), est activement suspendu par en haut et passivement soutenu par en bas. Le diaphragme pelvien, sous la poussée duquel s'exerce la pression abdominale, en réalité ne supporte normalement rien et n'intervient, comme mécanisme secondaire, qu'en résistant à cette pression.

Dans le mécanisme de production du prolapsus génital, le tout premier facteur mécanique en cause relève en effet exclusivement d'un changement dans l'axe de l'utérus, avec modification surtout de la position du col utérin, auquel sont unis les ligaments utéro-sacrés et cardinaux. Aussi longtemps que ces ligaments demeurent actifs, le col conserve sa position normale dans le bassin ; advenant toutefois une diminution de leur tonicité ou de leur force, par atonie tissulaire ou même simple étirement mécanique, le propre poids de l'utérus en conjonction avec la pression intra-abdominale entraînent éventuellement sa chute dans le trajet du canal vaginal (déterminant secondairement un raccourcissement de la paroi vaginale antérieure), le repoussant à des niveaux toujours plus bas dans l'épaisseur de l'excavation pelvienne.

À côté des ligaments propres de l'organe et des variations structurales du tissu conjonctif pelvien, le vagin lui-même qui, à l'état normal, n'est qu'une cavité virtuelle où il s'établit effectivement un contact intime entre ses parois antérieure et postérieure, concourt en une certaine façon au mécanisme suspenseur de l'utérus. Étant donnée, en effet, cette condition d'obturation vaginale, quand la pression abdominale s'exerce sur l'utérus en antéflexion normale, elle n'a d'autre effet que de pousser la paroi antérieure du vagin contre sa paroi postérieure qui, soutenue par l'aponévrose pelvienne et le tissu conjonctif pelvien, repose sur le plancher périnéal : d'où l'absolue passivité du rôle de support de ce dernier qui, en faisant opposition à la pression abdominale transmise de haut en bas, contribue ainsi très indirectement à soutenir l'utérus, organe distant, en sa position normale.

Normalement, donc, l'utérus est suspendu et repose sur le vagin (ou encore sur le plancher vagino-périnéal) sans s'y appuyer ; à l'état pathologique, cependant, quand pour une raison ou pour une autre ses moyens de suspension (représentés surtout par les ligaments larges et utéro-sacrés) deviennent déficients, l'utérus appuie dès lors sur le vagin. C'est ce qui explique d'ailleurs qu'en général c'est le glissement, le déroulement au dehors des parois vaginales qui commence, l'utérus ne s'abaissant que consécutivement ; la paroi vaginale antérieure, non soutenue, glisse et la paroi postérieure la suit, grâce à la béance vulvaire. Il en résulte donc, en définitive, que le prolapsus vaginal pourra ainsi reconnaître une double étiologie déclenchante et être secondaire soit, d'abord et surtout, aux lésions postgravidiques, soit ensuite à la poussée même de l'utérus.

Il ne fait aucun doute que, dans la plupart des cas, le prolapsus génital résulte des modifications tissulaires inhérentes à la gestation et également des lésions locales qui accompagnent le travail de l'accouchement : double source de perturbations anatomiques et physiologiques qui atteignent à la fois l'utérus et le vagin. Sous la pression abdominale, il se produit alors un lâchage progressif des moyens de fixité déjà affaiblis de l'utérus, qui le pousse en rétroversion au-dessus de l'axe du vagin où il s'engage, initiant ainsi le prolapsus : or la perte du soutien offert latéralement à l'utérus par ses ligaments larges représente le facteur basal et décisif de ce processus.

III. MÉTHODES EXPÉRIMENTALES

L'anatomie topographique des organes intra-pelviens du chien ne diffère pas tellement, en réalité, de celle de l'homme. Seules existent en effet quelques particularités qu'il suffira ici de rappeler brièvement.

Le rectum, chez le chien, est entièrement entouré par la séreuse péritonéale. La vessie, pour sa part, offre la même description que chez l'homme, avec cette seule différence peut-être qu'elle est presque complètement recouverte de péritoine. L'utérus, enfin, est bipartite et comprend un premier segment, inférieur ou caudal, qui est un court tube, d'environ deux centimètres de longueur, situé entre la vessie et le rectum et constituant le fond, le corps et le col de l'organe ; un second segment, supérieur ou céphalique, qui est bifide et représente les cornes, longues de douze centimètres environ, se détachant du fond de l'organe comme deux conduits divergents qui se rendant de chaque côté jusqu'à la hauteur du pôle inférieur du rein, font communiquer les cornes de l'utérus avec la cavité péritonéale.

Les ligaments larges, pour leur part, très volumineux, s'étendent des régions sous-lombaires, où ils se réfléchissent, au vagin, à l'utérus, aux trompes et aux ovaires ; ils contribuent, de plus, à former la fosse recto-utérine où repose la portion terminale du côlon. Les ligaments ronds, enfin, apparaissent comme de simples cordons fibreux, très grêles, situés sur la face externe du ligament large correspondant, d'où ils se détachent pour s'engager dans le canal inguinal.

L'opération, par elle-même, est par ailleurs simple, rapide et très bien supportée, d'exécution banale même en dépit des précautions particulières que nécessitent chez le chien, l'ouverture et la fermeture de la paroi abdominale. La technique elle-même de l'intervention se résume à prélever une bandelette aponévrotique et, après avoir libéré l'organe de ses attaches ligamentaires, à fixer la bandelette à la paroi antérieure du corps de l'utérus.

L'originalité de la technique réside surtout dans l'origine et la nature de la bandelette qui, prélevée à même l'aponévrose du muscle grand droit de l'abdomen, donne en réalité, par conservation de son insertion inférieure pubienne, l'apparence d'une greffe aponévrotique pédiculée. La fixation de la bandelette ne présente, d'autre part, aucune difficulté : après obtention du degré d'ascension maximum de l'utérus par traction légère (mais ferme) sur l'organe, la bandelette y est couchée sur sa paroi antérieure et fixée sous tension sur une longueur d'environ sept centimètres, à l'aide de points de suture simples et séparés utilisant un matériel non résorbable, en l'occurrence une fine soie noire montée 00000.

Enfin, l'évolution du comportement local de la bandelette, la réalité et la permanence de sa nouvelle fonction en dépit des nombreuses conditions défavorables auxquelles les protocoles expérimentaux l'ont soumise, représentant les critères mêmes qui ont servi à juger la valeur de la technique proposée, comme à expliquer le succès des résultats obtenus et, partant, à assurer son efficacité évidente dans la cure du prolapsus.

BIBLIOGRAPHIE

1. DEMERS, F.-X., Traitement du prolapsus génital chez l'hystérectomisée, *Laval méd.*, **15** : 856, 1950.
2. DOBROTIN, S. S., et DROBJAZKA, A. E., Die chirurgische Therapie vollständiger Prolapsus Uteri nach der Methode von K. F. Bogus, *Sovet. Med.*, **9** : 59, 1955.
3. DONALD, A., The operative treatment of prolapse of the uterus and vagina, *J. Obst. and Gynæc. Brit. Emp.*, **1** : 312, 1902.
4. FOTHERGILL, W. E., On the pathology and the operative treatment of displacements of the pelvic viscera, *J. Obst. and Gynæc. Brit. Emp.*, **13** : 410, 1908.
5. KŒNEN, F. W., von, et BREMER, K., Ein neues abdominelles Suspensionsverfahren des Prolapsus Recti und des Genitaltraktus, *Geburtsh. u. Frauenk.*, **15** : 163, 1955.
6. MACLEOD, D., Abdominal colporrhaphy for vault prolapse and cystocele, *J. Obst. and Gynæc. Brit. Emp.*, **58** : 583, 1951.
7. MALYSCHEW, J. I., Ergehnisse der Fixation des Mastdarmes nach Kümmell nach angaben sowjetischer Chirurgen, *Zentralbl. f. Chirurgie*, **82** : 789, 1957.
8. MCGRAW, J. Y., Description d'une nouvelle technique chirurgicale de suspension artificielle des organes intra-pelviens. Résumé d'une étude expérimentale et clinique, *Laval méd.*, à paraître.
9. MCGRAW, J. Y., Étude combinée des prolapsus rectal et génital. Conclusions générales d'une étude expérimentale et clinique, *Laval méd.*, à paraître.
10. OLSHAUSEN, R., Olshausen's uterine suspension, *Zentralb. f. Gynäk.*, **19** : 698, 1886.

11. OLSHAUSEN, R., Olshausen's uterine suspension, *Zentralb. f. Gynäk.*, **31** : 1225, 1907.

12. PETERSON, P., et ARJE, S. L., Abdominal hysteropexy for uterine prolapse, *U. S. Armed Forces Med. J.*, **2** : 113, 1951.

13. SCHAUFFLER, G., The management of cystocele during abdominal hysterectomy, *Urol. and Cutan. Rev.*, **55**: 269, 1951.

14. SCHULTZ. W., Die Promontoriumfixur, *Zentralbl. f. Gynäk.*, **4** : 355, 1948.

15. SCHULTZ, W., Die Fothergillsche Prolapsoperationem, *Geburtsh. Frauenh.*, **12** : 1085, 1952.

16. SPEIRS, R. E., The abdominal approach for repair of a cystocele, *Surg., Gyn., Obst.*, **2** : 244, 1956.

17. WYNNE, H. M. N., Fixation of the uterus to abdominal wall with fascia sutures, *Lancet*, **61** : 281, 1941.

L'APPLICATION DES ORDINATEURS ÉLECTRONIQUES À LA CARDIOLOGIE *

Yves MORIN, F.R.C.P. (C)
Service de médecine de l'Hôtel-Dieu de Québec

L'ordinateur est une machine mécano-électronique dont les capacités sont non seulement arithmétiques mais aussi logiques. Il comprend :

1° Un milieu interne comprenant les éléments doués de mémoire, constitués de dispositifs magnétiques, des moyens de calcul, et des moyens de contrôle ;

2° Des *moyens de communication*, avec le monde extérieur, sous la forme de cartes, de bandes perforées ou de bandes magnétiques.

L'ordinateur possède un langage particulier, dit : « langage machine », constitué d'éléments unitaires (la mémoire n'étant capable que de deux états stables). La combinaison successive, avec ou sans redondance, de ces éléments unitaires constituera un code. On utilise généralement le système de numération linéaire qui est directement assimilable par la machine (ce qui n'est pas le cas du système décimal).

(Comme nous avons pu le constater à plusieurs reprises, c'est à ce niveau que l'application de l'ordinateur à la médecine est la plus ardue. La machine et le médecin ne parlent pas le même langage, et c'est évidemment le médecin qui doit changer sa méthode de travail s'il veut utiliser au maximum ces « manœuvres intellectuels ».)

À titre d'exemple extrêmement simpliste de l'unité de mémoire permanente de ces appareils, on peut se rappeler qu'une pièce d'acier, placée à proximité d'un électro-aimant chargé, s'aimante et ceci de façon permanente. Si, plus tard, la même pièce est déplacée à l'intérieur d'un électro-aimant non chargé, elle y créera un courant qui pourra être enregistré.

Par conséquent, l'unité de mémoire contient une unité d'information (0 ou 1) et la combinaison successive de ces unités à une adresse particulière est l'élément constitutif du langage interne de la machine. Par exemple, l'I.B.M. — R A M A C comprend 140 000 000 de telles unités.

Il existe deux grands types d'ordinateurs :

1° Les ordinateurs numériques (*digital*) sont surtout adaptés à l'étude analytique des problèmes. Leurs potentialités sont très étendues, mais ils sont complexes et dispendieux ;

2° Les ordinateurs « analogues », qui font l'étude continue et comparée de phénomènes dynamiques par rapport au temps dit réel. Ils sont simples, peu coûteux et peuvent facilement, par exemple, être appliqués à l'étude de certains phénomènes cardio-pulmonaires.

L'ordinateur possède, en regard de la science clinique, sept fonctions générales :

1° *La transduction*, ou la transformation d'une donnée physique en une autre ;

2° *La transpondance*, ou l'élimination systématique de toutes les données, sauf celles sous étude ;

3° *L'agencement* ordonné des données ;

4° *Le calcul adapté*. La machine effectue rapidement les opérations mathématiques les plus élaborées, mais peut, d'après les circonstances, ou les erreurs, modifier son activité ;

5° *L'emmagasinage* passif de données (compact et facilement accessible) ;

* Notes recueillies au cours d'un symposium intitulé : *The application of computers in cardiavascular disease*, et organisé par l'*American Heart Association*, à Philadelphie, les 27 et 28 février 1962.

6° *La simulation*, par l'intermédiaire d'un modèle mathématique, des phénomènes sous étude, avec modification des paramètres de l'équation. C'est la computation par imitation ;

7° *La démonstration des données.* Une illustration vectorielle, par exemple, peut remplacer plusieurs pages de courbes et de graphiques.

Bien que l'application des ordinateurs à la machine soit à ses débuts, il est possible actuellement d'en souligner quelques exemples.

A. — F. Sindgun (Cal. U.) analyse les différents acides gras du sérum par chromatographie (gaz). Il doit intégrer les surfaces obtenues au temps d'apparition. Ces calculs sont très longs à effectuer (plusieurs jours), mais la machine les complète en quelques minutes. Cet exemple illustre bien qu'en face d'un problème précis, mathématique, l'ordinateur libère le chercheur des tâches fastidieuses et parcellaires, et devient un excellent manœuvre intellectuel.

B. — C. McCarthy (Mayo) a communiqué ses résultats préliminaires dans l'interprétation de l'électro-encéphalographe par un ordinateur numérique. Il s'agit, apparemment, d'un travail assez long et ardu où chaque instant des différents accidents doit être soigneusement analysé. L'emploi clinique d'un tel système semble assez éloigné.

C. — Clynes (Orangeburg), de façon très élégante, a utilisé un ordinateur analogue, spécialisé et peu coûteux, pour certaines études physiologiques humaines. Voulant étudier l'interaction de deux phénomènes, il formule dans un modèle mathématique les lois qui la régissent, pour comparer, en cours d'expérience, la courbe simulée à la courbe réelle. En cas de superposition intégrale, la prédiction est juste et la loi confirmée. Sinon, et si la disparité n'est pas expliquée, l'observateur modifie ses paramètres et recommence l'expérience.

On peut prévoir, pour ce genre de simulation, de prédiction par modèles mathématiques, les applications médicales les plus vastes. Il s'agit, en somme, de vouloir connaître l'effet de variables sur un phénomène qui peut s'inscrire dans le temps dit réel. Les autres sciences appliquées sont beaucoup plus avancées dans ce domaine, probablement parce que le médecin ne possède ordinairement pas la formation requise pour l'édification de ces modèles mathématiques.

D. — Un grand nombre de situations cliniques ont été soulignées, au cours desquelles le nombre même des données rend leur étude statistique habituelle inabordable. L'évaluation thérapeutique de plus de 1 000 cas de cancer par mois (étude conjointe de l'ACS), l'analyse anamnestique détaillée de milliers d'infarctus (Krasnof), la célèbre étude du NIH à Farmingham, Mass., le dépistage phonocardiographique de la population scolaire (simple dépistage qui n'est pas une analyse, distinction très importante). Par contre, l'ordination de ce matériel est aisée, rapide et efficace.

E. — Plusieurs communications ont porté sur l'emploi de ces appareils dans l'administration hospitalière. En plus d'applications strictement administratives, certains aspects du sujet avaient des connotations cliniques très intéressantes : un grand nombre d'hôpitaux résument leurs archives médicales sur des cartes perforées, dont elles envoient une copie à un organisme central ; par exemple, après étude, on a pu constater que, dans un hôpital donné, la durée de l'hospitalisation en obstétrique était beaucoup plus longue que la moyenne de tous les hôpitaux ; après enquête, l'erreur a été corrigée et le temps d'hospitalisation réduit. Un autre hôpital présentait un taux de mortalité postcholécystectomie plus élevé que les autres. Ailleurs, la proportion des antibiotiques prescrits sans culture ou antibiogramme dépassait de beaucoup la moyenne. Enfin, un hôpital présentait un taux moyen d'hémoglobine chez tous ses patients remarquablement plus faible que les moyennes des autres hôpitaux ; le standard utilisé était incorrect. On le corrigea, le taux d'hémoglobine s'éleva et, en même temps, incidemment, l'administration de transfusions diminua de plus du tiers.

Ces comparaisons interhospitalières de l'activité clinique me paraissent excellentes car, précisement,

notre travail médical manque de contrôle et de surveillance.

F. — Comme on pouvait s'y attendre, l'ordination des données électro-cardiographiques a été longuement discutée (Rushmer, Brody, Pipberger, Caceres). Dans les différentes communications, on pouvait déceler deux voies d'approche totalement différentes. Certains, par une opération analytique ardue, traduisaient les variations des courbes de voltage sur le temps dans les différentes dérivations primaires en un grand nombre de données numériques. On établissait pour chacune de ces données une limite de confiance. L'intégration dans un agencement particulier de chacune des données s'écartant de ces limites, permet d'établir une entité nosologique plus ou moins précise, selon la valeur statistique du matériel ordiné. D'autres, plus logiques et plus directs, abandonnent l'électro-cardiographie pour la vectocardiographie orthogonale et conçoivent l'activité électrique du myocarde comme l'inscription dans le temps d'une courbe siégeant dans l'espace dit optique. Dans un modèle mathématique, ils prédéterminent les conditions qui modifient les dimensions physiques de la courbe, puis les simulent sur un ordinateur analogue. Il est ensuite facile de comparer la courbe réelle aux courbes simulées.

Cette deuxième voie d'approche me semble singulièrement heureuse, et mérite certainement d'être étudiée à fond.

G. — Au cours de ces journées, les cliniciens s'attendaient à ce qu'on leur parle avec enthousiasme de la « machine à diagnostic », qui fournirait, sur présentation des symptômes et des signes physiques, le diagnostic et le traitement. On nous a démontré qu'à plus d'un titre, il ne s'agissait que de chimères et d'illusions :

Allan Toronto a comparé l'efficacité diagnostique de trois médecins et d'un ordinateur dans certains cas de cardiopathies congénitales. Chaque médecin fournissait à la machine une vingtaine d'éléments, fruits de ses propres observations sur un patient donné, et posait lui-même son diagnostic. En lice, se trouvaient un cardiologue d'expérience, un physiologiste cardiovasculaire, un résident et la machine. Après que le diagnostic fut confirmé à la chirurgie, on a calculé l'efficacité de chacun sur l'ensemble des cas étudiés. Les chiffres suivants sont approximatifs :

		Ordinateur
Cardiologue	95%	91%
Physiologiste	82%	85%
Résident	65%	69%

Ces résultats démontrent assez bien que l'élément fondamental dans la véracité du diagnostic est la précision et la rigueur de l'observation clinique et non un processus mental particulier ou supérieur. Il n'y a rien de nouveau dans cette vérité et on la répète depuis au moins un siècle à tous les étudiants en médecine.

Même si l'observation est parfaite (fait assez rare), on ne peut, à l'heure actuelle, utiliser l'ordinateur dans les diagnostics cliniques, et ceci pour deux raisons principales :

D'un point de vue statistique, les patients sur qui porte la recherche clinique (d'où découlent les bases théoriques du diagnostic), représentent presque toujours un groupe sélectionné et non la population en général. Par conséquent, devant un cas donné, tiré de la population générale, les barèmes utilisés seront imprécis ou mal fondés. (Le clinicien tient inconsciemment compte de cet état de chose, mais la machine ne peut être que consciente.)

Par ailleurs, et ceci est fondamental, le clinicien ne peut communiquer avec la machine, ils ne parlent pas le même langage. À titre d'exemple, on dira d'un patient « qu'il a l'air malade ». Il s'agit d'une impression indéfinissable, impossible à mesurer, mais qui représente quelque chose de réel et d'authentique à tout clinicien d'expérience. Mais l'ordinateur ne saurait que faire avec une information de ce genre. Comment mesurer la douleur, l'asthénie ou l'anxiété ?

La machine n'accepte pas les nuances et les impondérables ; elle ne peut tâtonner ni tergiverser, comme nous le faisons tous.

Par contre, nous aurions tort de ne pas nous adapter aux ordinateurs. Les autres sciences appliquées en retirent de grands avantages, ne serait-ce qu'en libérant l'esprit des tâches intellectuelles fastidieuses et parcellaires.

Il faudra, pour ce faire, préciser, « mathématiser », notre mode d'expression. Nous devrions, en clinique, abandonner la pensée linéaire (la maladie n'étant qu'une juxtaposition désordonnée de symptômes et de signes) pour adopter un mode de pensée matricielle où nous aurons constamment à l'esprit l'interaction et le groupement hiérarchisé des éléments cliniques, car c'est justement dans ces relations, dans ces liaisons dans l'espace que l'on pourra tirer de l'ordinateur son rendement maximum.

BIBLIOGRAPHIE

1. DEAMINE, P., et ROUQUEROL, M., Les ordinateurs électroniques, *Presses universitaires de France*, 1961.
2. LEDEY, R. S., et LUSTED, L. B., Reasoning foundations of medical diagnosis, *Science*, **130** : 3366, 1959.
3. RUTSTEIN, D. D., EDEN, M., et SCHUTZENBERGER, M. F., Report on mathematics in the medical sciences, *New Engl. J. Med.*, **265** : 172, 1961.
4. WAXMAN, Dr. Bruce, Executive Secretary, Advisory Committee on Computers, Room 2B31, Bldg. 3, National Institute of Health, Bethesda, Maryland.

INDICATIONS DES HÉMATIES DÉPLASMATISÉES

Jacques BOULAY, F.R.C.P. (C)

directeur médical du Service de transfusion du sang de la Croix-Rouge canadienne, secteur est, du Québec

Les globules rouges déplasmatisés ou culot globulaire peuvent être utilisés avec avantage dans nombre de circonstances. Depuis peu, on nous demande souvent des culots globulaires. Malheureusement, nous n'avons pas suffisamment de personnel pour assurer ce service. Aussi avons-nous pensé que quelques notions sur les indications des culots globulaires et sur la façon de les préparer seraient de nature à vous aider dans votre travail.

On administre des hématies déplasmatisées plutôt que du sang total :

1° Quand on ne veut pas augmenter indûment la volémie du malade. Il ne faut pas croire que le sang total est contre-indiqué chaque fois que la volémie est normale ou supérieure à la normale. C'est lorsque la réserve cardiaque du sujet est compromise qu'il devient dangereux d'augmenter sa masse sanguine Par exemple un jeune homme de 30 ans, en bonne santé par ailleurs, qu'on voit environ 24 heures après une hématémèse importante et dont la volémie est à peu près normale à ce moment-là, va très bien supporter du sang total. Il n'en sera pas de même chez un vieillard porteur de sclérose du myocarde ou d'insuffisance coronarienne franche.

2° Quand on veut donner le moins possible :

a) de citrate au malade (dans les insuffisances hépatiques par exemple) ;

b) de sodium (dans l'insuffisance cardiaque et tous les états œdémateux) ;

c) de potassium, lorsqu'il s'agit de sang conservé ; on sait en effet que la kaliémie du sang conservé augmente progressivement et qu'elle est de l'ordre de 23 mEq/litre après 21 jours de conservation en A.C.D. ; il est à noter que les 11,5 mEq de potassium apporté dans ces circonstances au malade dans un flacon de 500 cm^3 ne peuvent vraiment constituer un danger pour le patient que lorsqu'il y a anurie ou oligurie importante ;

d) d'agglutinine anti-A et anti-B lorsqu'on administre du sang O à un sujet qui n'est pas O ; à telle enseigne que beaucoup de sangs O, qui ne pourraient être donnés à des A, des B ou des AB (parce qu'ils contiennent des hémolysines anti-A et anti-B), peuvent l'être si l'on prend la précaution de les déplasmatiser.

On comprendra facilement à quel point l'administration des culots globulaires peut être avantageuse dans une banque de sang.

Il est facile de préparer des culots globulaires. Si l'on a pas de centrifugeuse réfrigérée, il faut choisir dans la banque un flacon bien sédimenté. On flambe le bouchon de caoutchouc puis, en respectant toutes les précautions usuelles d'asepsie, on introduit une longue aiguille dans la couche de plasma, en prenant soin de laisser le bout de l'aiguille assez au-dessus des globules rouges pour qu'en aspirant ceux-ci ne soient pas dérangés. On peut faire l'aspiration avec une seringue de 50 cm^3 ou avec une aspiration au mur. Le plasma soutiré devra être rejeté ; en tout cas, la Croix Rouge n'accepte pas de le reprendre. On enlèvera autant de plasma que possible. Le culot globulaire ainsi préparé devra toujours être utilisé dans les 24 heures qui suivent sa préparation. Pour ce qui est des culots globulaires préparés en circuit fermé, dans des sacs en plastique à cet effet, ils peuvent être conservés aussi longtemps que du sang total. Nous vous signalons, en passant, que la maison Abbott vend un appareillage à prélèvement de plasma, qui est rejetable après

emploi. Ceci peut être avantageux pour ceux qui ne possèdent pas déjà d'aiguilles longues.

Il n'y a aucune raison sérieuse d'exiger que des globules rouges déplasmatisés soient préparés avec du sang frais. La seule différence entre un culot globulaire de sang de un jour et celui d'un sang de 21 jours, c'est que dans le premier 100 pour cent des hématies ont une viabilité normale, alors que dans le second seulement 70 pour cent des hématies sont viables. Il suffira donc de transfuser le malade un peu plus dans le cas du sang conservé.

L'A B C DE LA PRATIQUE HISTOENZYMOLOGIQUE *

Lucie ARVY, M.D., D.Sc.,
maître de recherches, Laboratoire de physiologie du C.N.R.Z. à Jouy-en-Josas, France,
avec la collaboration de Gilbert RUCART, M.D., B.Sc.,
professeur agrégé,
et de Gérald RACINE, M.Sc.,
assistant, au Département d'anatomie de l'université Laval

INTRODUCTION

Une longue série d'innombrables efforts faits par les biochimistes a préludé à la création d'une nouvelle discipline, l'histoenzymologie. En une vingtaine d'années l'histoenzymologie, biochimie appliquée à des coupes de tissu, s'est tellement développée que le candidat histoenzymologiste se trouve face à face avec de multiples données, présentées plus ou moins sur un même plan. Il m'a paru utile de dégager les grandes idées directrices qui ont préparé le développement actuel de l'histoenzymologie et d'indiquer au débutant un choix des meilleures techniques afin de ménager son effort et son temps.

Mes remerciements les plus vifs vont à l'université qui m'a donné l'occasion d'exposer mes conceptions devant un public déjà gagné à la cause de l'histoenzymologie.

J'estime que les temps où l'histologie topographique donnait toute satisfaction aux histologistes sont révolus, qu'il s'agisse d'ailleurs de l'histologie de nos grand-pères avec ses techniques si admirables par leur diversité et leur ingéniosité, ou de l'histologie topographique contemporaine, telle que la microscopie électronique est en train de l'édifier. Cette histologie nous rend, en effet, des services fondamentaux et satisfait un certain besoin que nous avons de caractériser les détails morphologiques. Les efforts des histologistes morphologistes ont abouti à ce résultat que, lorsque nous entendons les mots muscles striés, cellule adipeuse, cellule pyramidale, mitochondrion, ergastoplasme ou complexe golgien, nous avons aussitôt devant les yeux certaines architectonies, typiques de ces entités morphologiques.

Cependant nous avons d'autres besoins, nous devenons plus exigeants et les histoenzymologistes actuels ont la prétention de stigmatiser, non seulement les fonctions des divers tissus mais encore les variations de ces fonctions dans les diverses conditions physiopathologiques. Nous estimons qu'il est temps de tenter de superposer à l'architectonie morphologique une architectonie fonctionnelle et l'histoenzymologie nous en fournit les moyens. Quand on applique à des coupes histologiques les techniques de mise en évidence des activités enzymatiques, tous les tissus nous apparaissent avec un facies nouveau, à peine soupçonnable, dans le meilleur des cas, avec l'aide des techniques de l'histologie classique. On prend alors conscience que nous nous sommes attardés à contempler un seul aspect des tissus et que ces derniers peuvent avoir d'autres visages, d'ailleurs

---

* Série de conférences données à l'université Laval, Québec (Canada), du 3 au 26 avril 1962.

N.D.L.R.—Grâce à l'initiative du docteur Pierre Jobin, directeur du Département d'anatomie à la Faculté de médecine, mademoiselle Lucie Arvy, membre du Centre national de la recherche scientifique de France, a accepté de passer six semaines dans nos laboratcires d'anatomie afin de nous informer des données techniques les plus récentes pour la mise en évidence des enzymes. Le directeur du Département d'anatomie et les membres de la Faculté de médecine désirent lui exprimer leur vive satisfaction pour l'excellence de sa contribution à leurs travaux.

très variables avec l'état physiologique, ou pathologique, et suivant l'activité enzymatique révélée. Il suffit d'effectuer quelques recherches histoenzymologiques pour se convaincre qu'il est possible d'entrevoir les mécanismes qui assurent, soit l'équilibre et la permanence des organismes, soit le déséquilibre et le déclin des organismes.

Qu'est-ce donc que l'histoenzymologie ? Ce n'est rien d'autre que la biochimie appliquée à des coupes histologiques ; les biochimistes travaillent sur coupes. Les réactions chimiques mise en œuvre sont les mêmes ; cependant, le biochimiste travaille avec des extraits et des fractions de tissu, tandis que l'histoenzymologiste travaille sur le tissu entier ; ce dernier est, de ce fait, exposé à certaines interactions qui ne risquent pas de gêner le premier.

Les trouvailles des biochimistes ont souvent devancé celles des histoenzymologistes : c'est Robison qui a observé que le cartilage était pourvu d'une activité phosphatasique telle que lorsqu'on mettait à son contact du phosphate de calcium il était capable d'hydrolyser cet ester et de fixer le calcium. Cette observation, faite vers 1923, reste sans application jusqu'en 1939 ; mais alors, 16 ans après l'observation de Robison, simultanément, Gomori en Amérique et Takamatsu au Japon appliquèrent à des coupes histologiques de tissus variés, l'observation faite par Robison sur le tissu cartilagineux, et simultanément ces deux chercheurs visualisèrent le précipité calcique formé à la suite du travail de l'enzyme par le sulfure d'ammonium. Cette technique de Gomori-Takamatsu a pris un essor considérable ; elle est si simple que chacun l'a appliquée à des tissus variés, sans toujours observer scrupuleusement les détails de techniques qui, pourtant, avaient été bien précisés par Georges Gomori. Il en est résulté une littérature pléthorique avec une accumulation de données plus ou moins approximatives. Quoi qu'il en soit sur ce point, la technique décrite par Gomori-Takamatsu est à l'origine d'un renouvellement intégral de l'histo-enzymologie, limitée jusqu'en 1939 à la mise en évidence d'activités oxydasiques et peroxydasiques.

En moins de 25 ans une centaine de techniques de mise en évidence d'activités enzymatiques ont vu le jour et l'histoenzymologie a pris corps ; elle a considérablement élargi le champ de notre entendement. La pratique des diverses réactions impose aux chercheurs certaines évidences que je vais vous résumer sous forme de remarques.

Première remarque :

Nous ne décelons pas des enzymes mais seulement des activités enzymatiques. C'est dire que les activités que nous révélons sont peut-être dues à des molécules définies et qui, idéalement, pourraient être isolées, voire purifiées, cristallisées . . . mais qu'elles peuvent être dues à la résultante du jeu d'activités enzymatiques variées, parties d'une chaîne de réactions, résultant de la dynamique cellulaire, saisies à un moment donné de la vie de la cellule ; elles n'existeraient pas avant le moment précis et elles n'existent plus après.

Deuxième remarque :

Le nombre des activités enzymatiques est infini. Même dans un cas simple comme la mise en évidence de l'activité dite phosphomonoestérasique alcaline, plus d'une activité phosphatasique joue. Néanmoins il est souhaitable que l'activité enzymatique mise en évidence soit dénommée d'après le substrat qui a servi à la déceler, suivie du suffixe ase. Au moment où nous en sommes, c'est-à-dire à la constitution d'un inventaire précis des activités enzymatiques des divers organes, il est plus rationnel de parler d'activité butyrylcholinestérasique que d'activité cholinestérasique non spécifique. En effet quand nous mettons en œuvre l'iodure de butyrylthiocholine, si cet ester est hydrolysé, il ne l'est pas par une pseudo-activité, il l'est par une activité qui est spécifique pour la butyrylthiocholine tout aussi spécifique que l'activité dite « spécifique » qui hydrolyse l'acétylthiocholine.

En enzymologie il n'y a pas de pseudoactivité (il n'y a que l'activité humaine qui est parfois une pseudo-activité, j'espère que la nôtre ne rentre pas dans cette catégorie !)

Ces données étant admises, l'histoenzymologiste dispose de quelques grands groupes de méthodes

pour mettre en évidence des activités enzymatiques. Je n'ai l'intention de vous donner que deux exemples ; ils suffiront, je pense, à vous faire comprendre la manière dont nous procédons. L'un des groupes consiste à révéler l'existence d'enzymes capables de réaliser des synthèses ; l'autre groupe consiste à révéler l'existence d'enzymes capables de réaliser des hydrolyses.

Premier groupe de méthodes :

La mise en évidence de l'activité phosphorylasique est un bon exemple du premier groupe de méthode. Quand on place des coupes histologiques d'un tissu animal ou végétal dans un bain dit d'incubation, c'est-à-dire dans une solution d'un certain pH, tamponnée, pourvue d'activateurs adéquats et de glucose-1-phosphate, chacun des points des coupes pourvus de phosphorylase clive le glucose-1-phosphate et soude les molécules de glucose pour donner du glycogène, ou de l'amidon. Il suffit de déceler le glycogène formé au cours de l'incubation des coupes par la technique que décrivit Claude Bernard, il y a un siècle pour apprécier l'activité phosphorylasique des coupes. C'est ce qu'ont fait Takeuchi et Kuriaki (1955).

Deuxième groupe de méthodes :

Il vise à révéler l'un ou l'autre des composants d'un ester qui a été mis au contact d'un tissu et qui a été clivé par l'estérase correspondant à cet ester ; quand on met au contact de coupes histologiques un ester AB, si le tissu possède une estérase compétente pour lui l'ester est clivé en : A et B il suffit de mettre à la disposition du tissu un réactif approprié capable de donner soit avec A, soit avec B, un précipité coloré pour que le travail effectué par l'enzyme soit révélé. Deux exemples vont préciser ce point : quand on met au contact de coupes histologiques du glycérophosphate de sodium, chaque point de la coupe pourvu de phosphomonoestérase alcaline clive la molécule de glycérophosphate, libère du glycérol et des ions phosphates ; il suffit de mettre au contact des coupes, en même temps que le glycérophosphate de sodium, du calcium, pour que les ions phosphates libérés, captent du calcium au fur et à mesure de leur libération, de sorte qu'en chaque point on obtienne un précipité de phosphate de calcium. Déjà visible sans autre réaction, ce précipité peut être révélé de diverses manières.

Quand on met au contact de coupes histologiques un naphtylphosphate, la phosphatase clive encore la molécule de l'ester et l'histoenzymologiste peut, à son gré, révéler, soit encore le phosphate, soit la partie organique de l'ester-phosphate, le naphtyle, il suffit de coupler ce dernier avec un sel de diazomium pour obtenir aux points d'activité enzymatique un précipité coloré.

En somme, dans le premier type de réaction, avec le glycérophosphate, l'histoenzymologiste estime l'activité enzymatique d'après l'abondance des ions phosphate et dans le deuxième type de réactions, mettant en œuvre des naphtylphosphates, il peut évaluer l'activité enzymatique soit avec le naphtyle, soit avec les phosphates.

Ce schéma a été appliqué à toutes les estérases. Il suffit de trouver un ester approprié. Pour que la technique de détection soit valable il suffit que le composé observé *in fine* dans les coupes résulte bien de l'activité enzymatique ; dans le cas de la phosphomonoestérase alcaline, par exemple, il faut distinguer, évidemment, entre le phosphate de calcium formé à la suite du travail de l'enzyme le cas échéant, soit le calcium, soit les phosphates préexistants dans la coupe. Les tissus peuvent encore contenir des composés ferrugineux qui pourront faire croire à l'existence d'une activité phosphatasique, car, traités par le sulfure d'ammonium, ils donnent, comme le phosphate de calcium un sulfure noir. C'est dire que l'histoenzymologiste doit toujours mener simultanément deux types de réactions : un type où tous les composants nécessaires au travail de l'enzyme sont réunis et un type en tous points semblables, à une exception près : le substrat spécifique de l'activité enzymatique recherchée est omis. La comparaison des réactions obtenues avec les deux types de réaction permet d'évaluer correctement l'activité enzymatique.

Il faut, évidemment que l'enzyme tissulaire, d'une part, et les produits des diverses réactions,

d'autre part, ne se soient pas dispersés, n'aient pas diffusé, depuis la zone tissulaire où ils existaient, ou dans laquelle ils étaient apparus.

Par ces biais et quelques autres les histoenzymologistes ont comparé les vitesses de clivage d'un grand nombre d'esters ; ils ont cherché les conditions optimales de travail des divers enzymes (conditions liées à la température, au pH, à la viscosité du milieu, etc. . . .) et ils ont cherché les « coupleurs », les « précipitants », les « bloquants » les plus efficaces, de manière à limiter la diffusion et les pertes d'activité enzymatique.

Les premiers histoenzymologistes travaillaient sur des tissus fixés par l'acétone, ou par l'alcool, et inclus à la paraffine. Cette méthode est extrêmement précieuse pour les petites pièces ; elle l'est encore quand on veut comparer des activités enzymatiques évoluant en fonction du temps, sur coupes sériées, par exemple, au cours de l'embryogénèse. Mais, d'une part, la perte d'activité enzymatique est considérable, l'inclusion à la paraffine en détruit une part, l'étalement des coupes une autre part, de sorte que lorsque les coupes sériées ne sont pas utiles, il est avantageux de travailler sur coupes à la congélation. Ce dernier procédé a, en outre, l'avantage de permettre de rechercher nombre d'activités enzymatiques qui sont détruites par l'acétone et l'alcool. Si on effectue les coupes sans fixation préalable, les coupes sont difficiles à faire, difficiles à manipuler et la diffusion de l'enzyme d'une part, des dérivés des réactions d'autre part, à la température optimale pour le travail de l'enzyme (><37°C.), est très importante. Il faut donc fixer, en sachant que plus la fixation est longue et profonde, plus l'activité enzymatique du tissu est affaiblie. L'histoenzymologiste opte donc pour un compromis : il fixe assez peu de temps pour détruire le moins possible de l'enzyme qu'il recherche, et assez longtemps pour durcir un peu les tissus, coaguler un peu les protides, de manière à couper plus facilement les pièces et à freiner la diffusion de l'enzyme. Une fixation par le formol neutre à 10 pour cent, à froid, pendant moins de 24 heures satisfait ces divers desiderata. Elle convient à la recherche d'activités enzymatiques variées et permet ainsi des études comparées de ces activités. Certaine activités enzymatiques très fragiles (oxydasiques, déshydrogénasiques . . .) ne supportent pas cette fixation et doivent être étudiées sur du tissu frais. Certaines activités enzymatiques, relativement résistantes supportent une fixation de 5 à 10 minutes par $Os\,O_4$ à 1 pour cent en solution saline, tamponnée à pH 7,4 ; c'est ainsi que les électronistes fixent de menus fragments de tissu lorsqu'ils veulent étudier des activités phosphomonoestérasiques alcalines et acides, adénosine triphosphatasique et cholinestérasiques au microscope électronique.[1]

Les activités enzymatiques histochimiquement décelables sont assez nombreuses pour que l'exposé succinct des techniques qui permettent de les révéler soit difficile. Pour simplifier la question on peut distinguer à côté des enzymes impliqués dans les oxydations (cytochromoxydase, peroxydase, aminoxydases, déshydrogénases et diaphorases), des enzymes impliqués dans le métabolisme des sulfates et des phosphates (sulfatases et phosphatases). L'histoenzymologiste peut, en outre, recueillir des données sur le métabolisme des protéines grâce aux techniques de mise en évidence des peptidases et des nucléases (ribo- et desoxyribonucléases), comme il peut rechercher des corrélations fonctionnelles en mettant en jeu des esters d'acides gras et de glucides, grâce aux techniques de mise en évidence des estérases carboxyliques, de l'enzyme Q, de la glucose-6-phosphatase, de la fructose-1, 6-diphosphatase, des glucosidases (galactosidase, glucuronidase, glucosaminidase) et de l'amylase.

C'est la recherche des phosphatases qui est à l'origine de l'essor prodigieux de l'histoenzymologie et c'est cette recherche qu'il convient d'examiner en premier.[2]

I. LES PHOSPHATASES

Les phosphatases catalysent le métabolisme des esters-phosphates, aussi bien pour condition-

1. CLARK, *Amer. J. Anat.*, 1961, **109** : 57.

2. Pour tout complément historique et bibliographique prière de consulter L. ARVY, *Les techniques actuelles d'histoenzymologie*, 477 pp., 113 fig. et *Arch. Mal. App. dig.*, 1959, **48** : 609-45 et 763-97.

Tableau des principales

ENZYME	FIXATION	SOLUTIONS REQUISES ET OPÉRATIONS PRÉLIMINAIRES	TAMPON
PHOSPHOMONOESTÉRASE ALCALINE GOMORI *Proc. Exp. Biol. Med.*, 1939, **42** : 23.	Formol neutre froid	1. Glycérophosphate de Na à 3% 2. Cl^2Ca 2% 3. Cl^2Mg 5% 4. $(NO^3)Co$ 2%	*Véronal sodique 2%*
MONIS & RUTENBURG *Stain Technology*, 1959, **34** : 339.	Formol neutre froid		*Tampon Tris 0,1M – pH 9,1* Acide maléique 1M, (11,6%) 10cc Tris 1M, (12,1%) 10cc AD 60cc NaOH 0,5M (2%) env. 28cc
ADÉNOSINE TRIPHOSPHATASE WACHSTEIN & MEISEL *Am. Journ. Clin. Path.*, 1957, **27** : 13.	Formol neutre froid	1. SO^4Mg 0,1M, (1,2%) 2. $(NO^3)^2Pb$ 2% 3. Solution aqueuse d'ATP 0,125%	*Tampon Tris 0,1M* – pH 7,2 Acide maléique 1M, (11,6%) 10cc Tris 1M, (12,1%) 10cc AD 60cc NaOH 0,5M (2%) env. 17cc
ADÉNOSINE-5-PHOSPHATASE 5- OU NUCLÉOTIDASE WACHSTEIN & MEISEL *Science*, 1952, **115** : 652.	Formol neutre froid		*Tampon Tris 0,1M – pH 8,2* Acide maléique 1M, (11,6%) 10cc Tris 1M, (12,1%) 10cc AD 60cc NaOH 0,5M (2%) env. 23cc
PHOSPHOMONOESTÉRASE ACIDE ERÄNKÖ *Acta Physiol. Scand.*, 1951, **24** : 1.	Formol neutre froid	1. Glycérophosphate de Na à 2% 2. $(NO^3)^2Pb$ 5%	*Tampon acétate 0,1M – pH 4,7* Acide acétique 0,1M – (0,6%) 43cc Acétate de Na 0,1M – (0,82%) 58cc
BURSTONE *Journ. Nat. Can. Inst.*, 1958, **21** : 523.	Formol neutre froid	Cl^2Mn 10%	*Tampon acétate 0,2M – pH 5,4* Acide acétique 0,2M, (1,2%) 14,5cc Acétate de Na 0,2M, (1,64%) 85,5cc
GLUCOSE-6-PHOSPHTASE CHIQUOINE. *Journ. Histochem. & Cytochem.*, 1955, **3** : 471.	Tissu frais	1. Glucose-6-phosphate de Na 0,1% 2. $(NO^3)^2Pb$ 2% 3. KOH, 1N, (5,7%)	
ACÉTYLNAPHTOLESTÉRASE BURSTONE *Journ. Histochem. & Cytochem.*, 1956, **4** : 130.	Formol neutre froid	Acétate d'alpha naphtol 250 mg dans Méthanol 25 cc	*Tampon Sørensen 0,1M — pH 8.* $PO^4Na.H^2O$ – 0,1M, (1,38%) 3,70cc PO^4HNa^2 – 0,1M, (1,42%) 96,3cc

techniques exposées

pH	BAIN D'INCUBATION		DURÉE DE L'INCUBATION	OPÉRATIONS COMPLÉMENTAIRES
9,3	Glycérophosphate de Na Véronal sodique Cl^2Ca Cl^2Mg AD	20cc 20cc 40cc 2cc 10cc	10 à 45 minutes à 37°	Laver à l'eau froide et au nitrate de cobalt 2%. Laver à l'eau froide. Sulfure d'ammonium 2%. Laver à l'eau.
9,1	Phosphate de naphtol AS Tampon Tris *Fast Blue BBN*	30mg 100cc 100mg	Réaction à froid	Laver à l'eau froide. Fixer au formol neutre 10%.
7,2	Tampon Tris SO^4Mg $(NO^3)^2Pb$ AD (Filtrer s'il y a précipité.) Solution d'ATP	40cc 10cc 6cc 4cc 40cc	5 à 15 minutes	Laver à l'eau froide. Sulfure d'ammonium 2%, 1 minute. Laver à l'eau. Fixer au formol 10% 2 h.
8,2	Adénosine-5-phosphate Cl^2Ca Tampon Tris	50mg 1gr 100cc	Env. 15 minutes à 37°	Laver à l'eau froide et au nitrate de cobalt 2%. Laver à l'eau. Sulfure d'ammonium, 1 minute. Laver à l'eau.
4,7	Glycérophosphate de Na Tampon acétate $(NO^3)^2Pb$ AD	6cc 10cc 4cc Q.S.P. 100cc	15 à 30 minutes à 37°	Laver à l'eau froide. Sulfure d'ammonium 2%, 1 minute.
5,4	Naphtol phosphate AS-MX Diméthylformamide AD Tampon acétate *Red Violet Salt B* Cl^2Mn	8mg 0,5cc 40cc 50cc 70mg IV gouttes	15 à 30 minutes à 37°	Laver à l'eau froide. Formol 10% 2h.
6,7	Glucose-6-phosphate de Na $(NO^3)^2Pb$ Amener le pH du milieu à 6,7 avec KOH, 1N.	1 vol. 2 vol.	5 à 15 minutes à 32°	Laver à l'eau froide. Sulfure d'ammonium 2%, 1 minute. Laver.
8	Acétate d'alpha naphtol AD glacée Tampon Sørensen O-Dianisidine	2cc 100cc 5cc 50mg	10 à 40 minutes	Fixer au formol neutre et froid. Laver à l'eau froide.

ENZYME	FIXATION	SOLUTIONS REQUISES ET OPÉRATIONS PRÉLIMINAIRES	TAMPON
ACÉTYLCHOLINESTÉRASE & BUTYRYLCHOLINESTÉRASE ARVY 1962.	Formol neutre froid	1. Glycocolle 3,75% 2. Acétate de Cu. 0,1M 3. Ester de choline cuprique : Mettre dans deux éprouvettes : *a*) 150 mg iodure acétylthiocholine *b*) 185 mg iodure butyrylthiocholine Compléter à 7,9 cc avec AD. Après dilution y ajouter 2,6 cc d'acétate de Cu 0,1M – Centrifuger 10 min. Utiliser le surnageant.	*Tampon acétate 0,1M – pH 6,75* Acide acétique 0,1M, (0,6%) Acétate de Na 0,1M, (0,82%) 100cc
PHOSPHORYLASE TAKEUSHI & KUMATSI *Journ. Histochem & Cytochem.*, 1954, **2** : 269.	Formol neutre froid		*Tampon acétate 0,1M – pH 5,8* Acide acétique 0,1M, (0,6%) 5,1cc Acétate de Na 0,1M, (0,82%) 95cc
SULFATAGE RUTENBURG & COLL. *Science*, 1952, **116** : 539.	Formol neutre froid	*Passer les coupes par des bains successifs de NaCl, 0,85%, 1% et 2% avant de les mettre en incubation.*	*Tampon acétate 0,5M – pH 6,1* Acide acétique 0,5M, (3%) 5,89cc Acétate de Na 0,5M, (4,1%) 95cc
BÊTA-GLYCURONIDASE SELIGMAN & COLL. *Journ. Histochem & Cytochem.*, 1954, **2** : 269.	Formol neutre froid		*Tampon citrate-phosphate pH 4,95* Acide citrique 0,1M, (1,92%) 50cc PO^4HNa^2 – 0,2M, (2,84%) 50cc
AMINOPEPTIDASE NACHLAS & COLL. *Journ. Histochem & Cytochem.*, 1957, **5** : 264.	Formol neutre froid	1. NaCl, 8/1 000 2. CKN, 0,015M, (0,09%) 3. Leucyl bêta naphtylamide 8 mg au cc.	*Tampon acétate 0,1M – pH 6,5* Acide acétique 0,1M, (0,6%) 59cc Acétate de Na 0,1M, (9,82%) 99cc

ner leur hydrolyse que pour conditionner leur synthèse ; ce dernier pouvoir des phosphatases est très généralement ignoré, voire nié ; néanmoins, Meyerhof a indubitablement montré qu'il suffirait de mettre en contact *in vitro*, du glycérol, un phosphate et de la phosphatase pour obtenir du glycérophosphate. Cependant, l'histoenzymologiste fait toujours appel aux capacités hydrolysantes des phosphatases quand il veut soit les localiser, soit évaluer leur intensité.

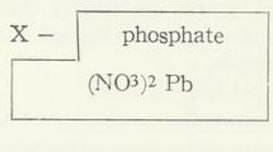
Si on ne veut pas se perdre dans les détails et ne garder que l'essentiel, il convient de distinguer

pH	BAIN D'INCUBATION	DURÉE DE L'INCUBATION	OPÉRATIONS COMPLÉMENTAIRES
6,8	Tampon acétate 50cc Glycocolle (glycine) 2cc AD 38cc Acétate de Cu 2cc Ester de choline cuprique 10.5cc	3 à 30 heures à 37°	Laver à l'eau froide. Sulfure d'ammonium 2%, 1 minute. Laver à l'eau.
5,8	AD 60cc Insuline 80 unités Tampon acétate 40cc Acide adénylique 40mg Glucose-1-phosphate de K 200mg Glycogène 20mg	1 à 3 heures à 37°	Immersion au Lugol (*) dilué 10 fois au moment de l'emploi. * Lugol : I×1gr. IK×2gr. AD×300 cc.
6,1	6-Bromo-2-Naphtylsulfate 25mg NaCl 8/1000 80cc Tampon acétate 20cc *Ajouter à la solution salée bouillante le bromo-naphtyl sulf. Refroidir, ajouter le tampon acétate et, au moment de mettre les coupes, ajouter 2,6 gr. NaCl.*	Pas plus de 5 heures à 37° selon les tissus	Laver dans 50cc d'une solution de O-dianisidine (1 mg par cc de sol,) dans un tampon acétate froid 0,5M – pH 7,6 – préparé extratemporanément. Passer les coupes dans la solution froide du coupleur – agitant 5 minutes – réaction rapide. Laver au NaCl 8/1 000.
4,95	6-Bromo-2-naphtyl glucuronide 20mg Méthanol absolu 5cc Tampon citrate-phosphate 20cc AD 75cc	2 à 4 heures à 37°	Rincer une minute dans l'eau froide. Plonger dans la solution suivante préparée extratemporanément : Tampon Sørensen 0,2M – Ph 7,5 refroidie à 4°C. 50cc. O dianisidine 50mg.
6,5	Tampon acétate 50cc NaCl 8/1000 KCN 5cc Leucyl Bêta naphtylamide 5cc O-Dianisidine 50mg	1 à 2 heures à 37°	Pour chélater : Rincer 2 minutes dans NaCl 8/1 000. Passer dans $CuSO^4$ 0,1M. Rincer à l'eau salée 8/1 000. Fixer au fermol neutre 2 à 4 heures.

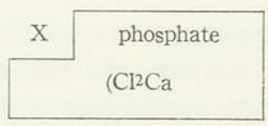
deux grands groupes d'activités phosphatasiques : celles qui travaillent en milieu alcalin et celles qui travaillent en milieu acide. Dans les deux cas l'histoenzymologiste met au contact de coupes de tissus, une solution de l'ester-phosphate choisi et ajoute une solution tampon assurant la permanence du pH convenant — alcalin ou acide — au travail de l'enzyme. Le cas échéant si, par exemple, il veut approfondir les caractères de l'activité enzymatique qu'il révèle, il ajoute certains ions, connus pour être des activateurs ou des inhibiteurs de l'activité enzymatique. Parfois,

enfin, si l'enzyme qu'il étudie est très diffusible ou si les réactions qui permettent de les révéler font apparaître des produits très diffusibles, il ajoute des substances inertes qui augmentent la viscosité du milieu et freinent la diffusion (glycocolle, chlorure de sodium, polyvinylpyrolidone . . .)

L'ester phosphate, X-phosphate, mis au contact de la coupe histologique est clivé en chacun des points de la coupe pourvue de phosphatase ; il suffit pour visualiser l'enzyme que le milieu où baignent les coupes contienne des ions capables de donner soit avec l'une, soit avec l'autre, des parties de l'ester-phosphate libéré, un composé insoluble qui précipite en chacun des points en question. La nature des ions convenables pour obtenir une bonne précipitation varie suivant qu'on fait travailler l'enzyme en milieu acide ou en milieu alcalin ; en milieu acide, il suffit d'ajouter à la solution de l'ester-phosphate du nitrate de plomb pour qu'un précipité de phosphate de plomb se fasse en chacun des points de la coupe qui a clivé l'ester-phosphate, car en milieu acide, (=pH><5), la réaction peut être schématisée :



En milieu alcalin, les sels de plomb sont solubles ; ils ne se prêtent donc pas à l'obtention du précipité souhaité ; il faut remplacer le nitrate de plomb par un sel de calcium (nitrate, chlorure . . ., etc. . . .). Dès lors, les ions phosphates libérés par l'activité phosphatasique sont bloqués au fur et à mesure de leur libération de l'ester phosphate, par les ions Ca^{++} du milieu et transformés en phosphate de calcium, car en milieu alcalin (=pH><9) les sels de calcium sont insolubles. La réaction peut être schématisée :



Dans les deux cas, suivant que la recherche a été conduite en milieu acide ou en milieu alcalin, il faut révéler soit le phosphate de plomb, soit le phosphate de calcium formé, par suite de la manifestation de l'activité phosphatasique du tissu.

Nous disposons actuellement d'une trentaine de méthodes pour révéler les phosphates de plomb et de calcium apparus à la suite de la manifestation d'activités phosphatasiques dans des coupes histologiques.

a) Les radiobiologistes ont résolu la question soit en mettant en œuvre du glycérophosphate marqué avec ^{32}P, c'est la technique de Dalgaard,[3] soit en captant les ions phosphates libérés par les activités phosphatasiques à l'aide de nitrate de plomb radiomarqué ^{32}Pb, c'est la technique de Barka et coll.[4]

Dans les deux cas, une évaluation de la radioactivité de la coupe histologique renseigne sur la répartition et sur l'intensité de l'activité phosphatasique.

b) Les biologistes orientés vers la physique, décèlent les précipités formés à la suite du travail de l'enzyme par des moyens optiques. Léonard-Francis Bélanger [5] estime l'importance du précipité calcique formé en lumière polarisée. Hancox et Nicolas [6] l'évaluent au microscope à contraste de phase. Barter et coll.,[7] l'évaluent par interférométrie ; l'activité de la riboflavine-5'-phosphatase est évaluée par Takeuchi et Nogami [8] au microscope à fluorescence ultraviolette.

c) Les histoenzymologistes disposent de plusieurs techniques pour évaluer les précipités phosphatés formés par le travail de l'enzyme.

1° Ils peuvent transformer le phosphate de plomb et le phosphate de calcium en sulfure de plomb et en sulfure de cobalt.[9] Dans le premier cas la réaction est directe ; il suffit de laver les

3. *Nature*, 1948, **162** : 811.
4. *Acta anat.*, 1952, **16** : 45.
5. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1951, **77** : 266.
6. *Acta anat.*, 1956, **26** : 302.
7. *Proc. roy. Soc.*, **144** : 1955.
8. *Acta pathol. jap.*, 1954, **4** : 277.
9. Gomori, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1939, **42** : 23 ; Takamatsu, *Manshu Igaku Zasshi.*, 1938, **29** : 1351 et *Trans. Sox. pathol. Jap.*, 1939, **29** : 492.

coupes à la sortie du bain d'incubation et de les plonger dans une solution fraîche diluée ($^1/_{50^e}$) de sulfure d'ammonium. Dans le deuxième cas, il faut transformer le phosphate de calcium en phosphate de cobalt, en traitant les coupes lavées dès la sortie du bain d'incubation par une solution aqueuse à 2 pour cent d'un sel de cobalt (chlorure, nitrate, acétate . . .) et en transformant le phosphate de cobalt en sulfure de cobalt, à l'aide de la même solution de sulfure d'ammonium.

2° Le précipité de phosphate de calcium peut être révélé par la méthode de von Kossa.[10] Sorties du bain d'incubation, les coupes sont lavées et traitées par une solution aqueuse de nitrate d'argent (1 à 5 pour cent) et exposées à une lumière vive ; le phosphate d'argent formé par la substitution de l'argent au calcium se transforme, par réduction, sous l'effet de l'éclairement, en argent métallique noir. C'est là la technique utilisée par Gomori (1939), plus connue sous le nom de technique de Barger.[11] Quand la réaction est terminée on peut éliminer l'excès de nitrate d'argent en passant les coupes dans l'eau distillée et en les traitant par une solution aqueuse à 5 pour cent d'hyposulfite de sodium.

3° On peut encore révéler le phosphate de calcium en formant à ses dépens une laque d'alizarine, comme l'a fait Bourne.[12]

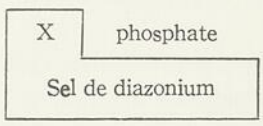
4° Certains histoenzymologistes, enfin, ont dissous le précipité et évalué photométriquement son importance.[13]

Remarques :

1° L'étude de l'activité phosphatasique des tissus calcifiés comporte une difficulté qui leur est propre : la confection de bonnes coupes d'une part, l'interprétation des réactions d'autre part compliquent la recherche des activités phosphatasiques. Il convient de décalcifier les tissus sans altérer trop les phosphatases ; dès 1947 Lorch [14] a montré que ce résultat pouvait être obtenu et Albert et Linder [15] ont préconisé un mode opératoire satisfaisant.

2° L'étude des tissus riches en calcium, en phosphates et en fer, tous composés susceptibles de donner des sulfures noirs avec la technique de Gomori-Takamatsu commande des études parallèles du calcium, du phosphate, du fer et de l'activité phosphatasique.

L'histoenzymologiste a enfin la possibilité de révéler non plus le phosphate libéré de l'ester phosphate, mais la partie organique de l'ester.



Si, en effet, il met au contact des coupes histologiques un naphtylphosphate, il lui suffit de coupler le naphtol au fur et à mesure de sa libération par l'enzyme avec un sel de diazonium, pour obtenir, en chacun des points de la coupe doué d'activité phosphatasique, un composé azoïque coloré. C'est la technique de Menten et coll.[16]

Les divers processus généraux utilisables pour révéler les activités phosphatasiques étant ainsi résumés, voyons très précisément quelles sont les caractéristiques des meilleures techniques de mise en évidence des activités phosphatasiques actuellement connues.

Fixation :

Certaines activités phosphatasiques très fragiles sont détruites par une fixation même de courte durée, quel que soit le fixateur ; telle est la glucose-6-phosphatase. Les coupes doivent être mises en incubation à frais ; on les effectue soit au cryostat soit au microtome à congélation.

Cependant, la plupart des activités phosphatasiques histochimiquement décelables connues actuellement, résistent bien à une courte fixation par le formol à 10 pour cent neutre et froid.

10. *Ziegl. Beitr.*, 1901, **29** : 163.
11. *Arch. of Pathol.*, 1947, **43** : 620.
12. *Quart. J. exp. Physiol.*, 1943, **32** : 1.
13. SELIGMAN, *J. Clin. Investig.*, 1956, **29** : 31 ; DOYLE, *Amer. J. Anat.*, **87** : 79 ; TAFT et SCOTT, *J.H.C.*, 1958, **6** : 340 ; LOJDA, *Acta Histochemica* **5** : 236.
14. *Quart. J. micr. Sci.*, 1947, **88** : 159 et 357.
15. *Stain Technol.*, 1960, **35** : 277.
16. *J. biol., chem.*, 1944, **153** : 47, et *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1944, **57** : 82.

Les coupes lavées sont mises en incubation dans divers bains :

A. PHOSPHATASES ALCALINES

a) *Phosphomonoestérase alcaline :*

1. Techniques de Gomori : [17 et 18]

a) β-glycérophosphate Na à 3%	20 cm³
Véronal sodique à 2%	20 cm³
Cl^2Ca à 2%	40 cm³
Cl^2Mg à 5%	2 cm³
AD [19]	10 cm³
b) β-glycérophosphate Na à 2%	10 cm³
Cl^2Ca à 2%	2 cm³
So^4Mg à 2%	1 cm³
Tampon Tris 0,2M pH 9,4	20 cm³
AD, 9 s.p.	40

2. Technique de Monis et Rutenburg : [20]

Phosphate de naphtol AS	30 mg
Tampon tris. 0,2M pH 9,1	100 cm³
Fast blue BBN	100 mg

Les localisations électives de la phosphomonoestérase alcaline sont les endothelia de certains vaisseaux, le plateau strié intestinal, la bordure en brosse du néphron, les systèmes golgiens ; une thiamine pyrophosphatase localisée électivement sur le complexe golgien de l'épithélium épididymaire peut être révélée à pH 9,5.

L'activité phosphomonoestérasique alcaline extrêmement forte des cellules germinales primordiales des Mammifères permet de repérer ces éléments, dès leur genèse dans l'endoderme de la splanchnopleure du sac vitellin (8e jour de la vie intra-utérine chez la souris, et de suivre leur migration jusque dans la gonade ; une telle étude a été réalisée sur des embryons d'Homme, de Rat et de Souris et les noms de McKay et coll. (1953), de McAlpine (1955), de Chiquoine (1954), de Mintz et Russell (1957), et de Minz (1958) resteront attachés à cette découverte.

17. *Proc. exp. Biol. Med.*, 1939, **42** : 23.
18. Microscopic Histochemistry, *Chicago Press*, 1952.
19. AD = aqua distillata.
20. *Stain Technol.*, 1959, **34** : 339.

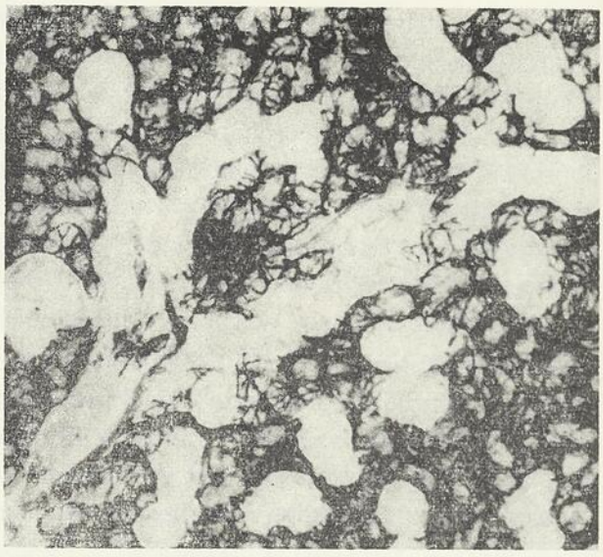


Figure 1. — Activité phosphomonoestérasique alcaline dans les vaisseaux de la glande sous-maxillaire du Rat. (Technique de Gomori.)

L'inhibiteur spécifique de la phosphomonoestérase alcaline est le chlorhydrate de cystéine 0,004 M ; l'activité enzymatique est inhibée par le fluorure de sodium 0,01 M, les borates, les phosphates, les thioglycolates, l'acide éthylène diamine tétracétique.

Figure 2. — Activité phosphomonoestérasique alcaline dans le plateau strié et le complexe golgien sus-nucléaire de l'épithélium intestinal du Rat. (Technique de Gomori.)

β) Adénosine triphosphatase :

Technique de Wachstein et Meisel : [21]

ATP (sol. à 125 mg/100 cm^3)	40 cm^3
Tampon tris. 0,08M à 0,1M pH 7,2	40 cm^3
So^4Mg 0,1M	10 cm^3
$(NO^3)^2Pb$ à 2%	6 cm^3
AD	4 cm^3

Très souvent, la phosphomonoestérase alcaline joue de concert avec l'adénosine-triphosphatase ; la comparaison des réactions obtenues avec et sans 2, 3-dimercapto-1-propanol = B.A.L. (*british anti-lewisite*), permet d'établir la part de chaque activité, car le BAL inhibe la phosphomonoestérase sans modifier l'adénosine triphosphatase. D'autre part, la cinétique des réactions est très différente : la réaction due à l'adénosine-triphosphatase est extrêmement rapide.

Une forte activité adénosine-triphosphatasique existe au niveau des voies biliaires, comme au niveau de certaines parois vasculaires et de tout ce qui se contracte : muscle, spermatozoïde ... etc. ; une activité ATP/asique extrêmement forte est électivement localisée dans la rangée externe des fibrilles du flagelle.[22]

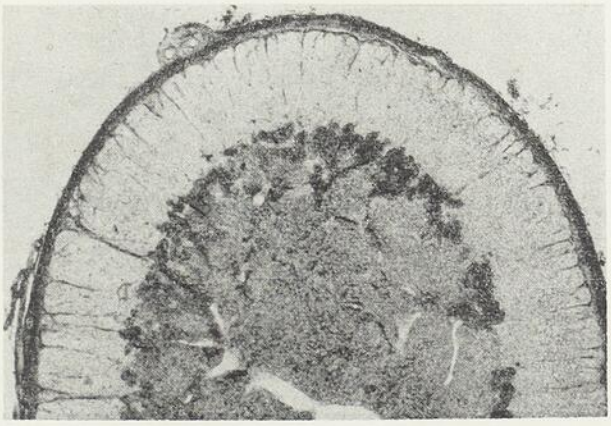


Figure 3. — Activité adénosine-triphosphatasique dans la surrénale d'un fœtus de Cerf de Viginie. (Technique de Wachstein & Meisel.)

21. *Amer. J. Clin. Path.*, 1957, **27** : 13.
22. NELSON, *Biochim. biophys. Acta*, 1958, **27** : 634.

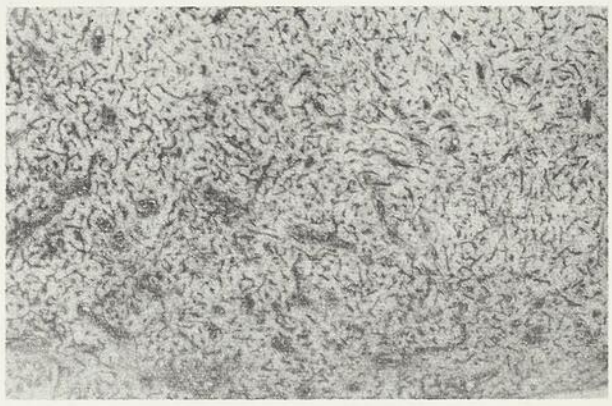


Figure 4. — Activité adénosine-triphosphatasique dans l'épiphyse de Daim. (Technique de Wachstein & Meisel.)

γ) 5-nucléotidase ou adénosine-5-phosphatase :

Technique de Wachstein et Meisel : [23]

Adénosine-5-phosphate	50 mg
Cl^2Ca	1 g
Tampontris, 0,08M, pH 8/8,2	100 cm^3

B. PHOSPHATASES ACIDES

α) Phosphomonoestérase acide :

1. Technique de Eränkö : [24]

Tampon acétate 0,1M, pH 4,7	10 cm^3
Glycérophosphate Na à 2%	6 cm^3
$(NO^3)^2$ Pb à 5%	4 cm^3
AD, 9s. p.	100 cm^3

Figure 5. — Activité adénosine-triphosphatasique au niveau des bourgeons du goût chez le Cerf de Virginie. (Technique de Wachstein & Meisel.)

23. *Science*, 1952, **115** : 652.
24. *Acta physiol. scand.*, 1951, **24** : 1.

2. Technique de Burstone : [25]

Naphtol phosphate ASB.[1]	8 mg
N,N-diméthylformamide	0,5 cm^3
AD	50 cm^3
T. acétate 0,2M, pH 5,2/5,6	50 cm^3
Red violet salt B	70 mg
Mn Cl[2] à 10%	IV gouttes

L'activité phosphomonoestérasique acide est concentrée sur des granules cytoplasmiques, riches en ribo- et désoxyribonucléases et en 2-hydrozy-5-nitrosulfatase, pour lesquels le nom de lysosomes a été proposé.[26]

β) *glucose-6-phosphatase :*

Technique de Chiquoine : [27]

Glucose-6-phosphate de Na à 0,1%	1 volume
$(NO^3)^2$ Pb à 0,2%	2 volumes
Amener le pH du milieu à 6,7 avec KOH,N	

Les préparations ainsi obtenues doivent être comparées avec les préparations obtenues après la mise en évidence des activités phosphomonoestérasiques alcaline et acide car ces deux activités ont le pouvoir d'hydrolyser le glucose-6-phosphate.

γ) Trois autres activités phosphatasiques acides sont assez bien caractérisées, ce sont les activités phosphoamidasiques, polyphosphatasiques et pyrophosphatasiques. Les premières ont été étudiées par Gomori et surtout par Meyer et Weinmann, [28] les polyphosphatases ont été étudiées par Berg ; [29] les pyrophosphatases (particulièrement importantes puisqu'elles catalysent réversiblement la synthèse des nucléotides de diphosphopyridine) ont été décelées récemment par Nelson. [30]

25. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1958, **21** : 523.
26. Duwe et coll. : *Biochem. J.*, 1955, **60** : 604.
27. *J. H. C.* (*Journal of Histochemistry and Cytochemistry*), 1955, **3** : 471.
28. *J. H. C.*, 1955, **3** : 134 et *J. H. C.*, 1957, **5** : 354.
29. *J. H. C.*, 1955, **3** : 184 et 1960.
30. *J. H. C.*, 1959, **7** : 293.

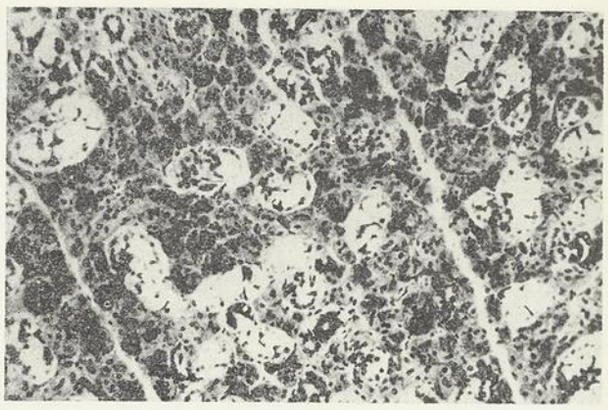


Figure 6. — Activité phosphomonoestérasique acide dans la glande sous-maxillaire du Rat. (Technique de Eränkö.)

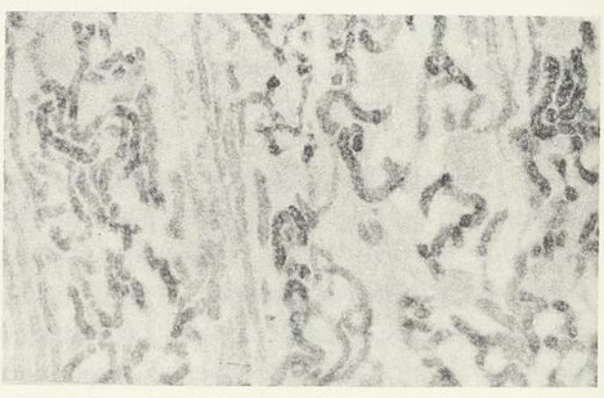


Figure 7. — Activité phosphomonoestérasique acide dans le rein du chien. (Technique de Burstone.)

II. LES ESTÉRASES CARBOXYLIQUES

Ce sont les enzymes qui catalysent la synthèse et l'hydrolyse des esters des acides carboxyliques libérant un acide carboxylique et un alcool.

Pour la commodité de leur étude, l'histoenzymologiste les divise en deux grands groupes, les estérases carboxyliques ésérinosensibles et les estérases carboxyliques ésérinorésistantes. Les premières catalysent le métabolisme des esters de la choline, électivement, mais elles peuvent aussi hydrolyser les acétates d'α et de β-naphtyle, l'acétate et le butyrate d'indoxyle, etc., de sorte que ces esters sont utilisés pour les déceler ; elles hydrolysent également la triacétine. Elles sont détruites par des concentrations d'ésérine aussi faibles que 10^{-7}M.

Les secondes catalysent le métabolisme des esters des acides gras et les histoenzymologistes,

à la suite des biochimistes, distinguent deux groupes : 1° les aliestérases, enzymes actifs sur les esters des acides gras aromatiques, ou aliphatiques, à *courte chaîne carbonée* (moins de 8+C) ; 2° les lipases, enzymes préférentiellement actifs sur les graisses, les huiles et autres esters d'acides gras à *longue chaîne carbonée*, mais presque aussi actifs sur les esters d'acides gras à courte chaîne ; elles sont capables d'hydrolyser plus ou moins les esters de choline. Elles sont peu affectées par l'ésérine, aux concentrations inférieures à 10^{-3}M.

Quelles que soient les estérases carboxyliques recherchées, le fixateur de choix est le formol à 10 pour cent neutre et froid ; l'alcool les détruit, l'acétone ne laisse persister qu'une faible partie de l'activité enzymatique, même si on la fait agir à froid, pendant peu de temps.

A. ESTÉRASES CARBOXYLIQUES ÉSÉRINORÉSISTANTES

Elles hydrolysent les triesters du glycérol et des acides gras, et autres esters d'acides carboxyliques.

Le pH optimal d'action de ces enzymes est voisin de la neutralité ou alcalin (≥ 7).

Gomori (1945) a décrit la première technique histoenzymologique de mise en évidence des activités estérasiques carboxyliques ésérinorésistantes, en utilisant des esters d'acides gras et de polyglycol ou de polymannitol, les *tweens* 20, 30, 60 et 80. Les carboxyles libérés par l'activité enzymatique étaient bloqués par le calcium. Cette méthode est très peu sensible. L'acétate de β-naphtyle, l'acétate, propionate, acrylate, butyrate, l'isobutyrate d'α-naphtyle et divers acétates de naphtol-AS sont couramment utilisés. Gomori (1954) a proposé de distinguer trois types d'estérases carboxyliques ésérinorésistantes : celles de type hépatique, inhibées par le fluorure et le DFP ; celles de type pancréatique, résistantes au fluorure inhibées par DFP ; les autres, résistantes au fluorure et au DFP.

Les meilleures techniques de mise en évidence sont :

1. *Technique de Barrnett et Seligman* (1951) :

Acétate d'indoxyle[31]	20 mg
Acétone	1 cm³
Cl^2Ca	0 g 25
AD	14 cm³
tampon véronal 0,1 M, pH 8,5	10 cm³
$NaCl^2M$	25 cm³

Dissoudre l'acétate d'indoxyle dans l'acétone. Mélanger avec les 49 cm³ du mélange salin tamponné juste au moment de l'emploi.

2. *Technique de Burstone :* [32]

Acétate d'α-naphtyle (0,1% dans le méthanol)	2 cm³
AD glacée	100 cm³
Tampon de Sørensen 0,1M, pH 8.	5 cm³
O-dianisidine tétrazotée	50 mg

Les coupes plongées dans le bain réagissent immédiatement si elles sont riches (telles les coupes de rein) en acétylnaphtolestérase.

B. ESTÉRASES CARBOXYLIQUES ÉSÉRINOSENSIBLES OU CHOLINESTÉRASES

α) *Généralités :*

Elles sont très rapidement détruites par l'alcool et un peu moins rapidement par l'acétone. Elles sont inhibées électivement par les composés orga-

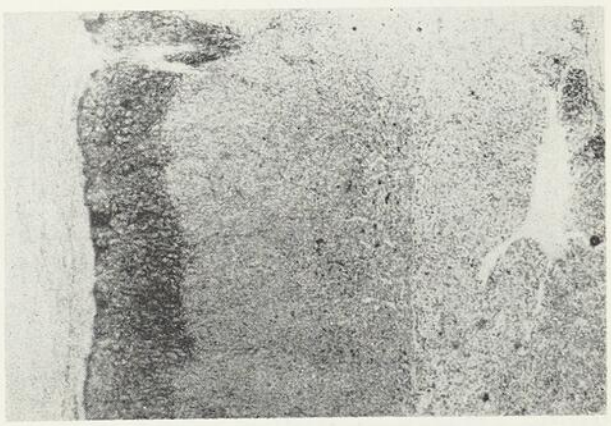


Figure 8. — Activité acétylnaphtolestérasique dans la surrénale du Daim. (Technique de Burstone.)

31. Le 4 chloro-5-bromoindoxyle est de beaucoup préférable.
32. *J. H. C.*, 1956, **4** : 130.

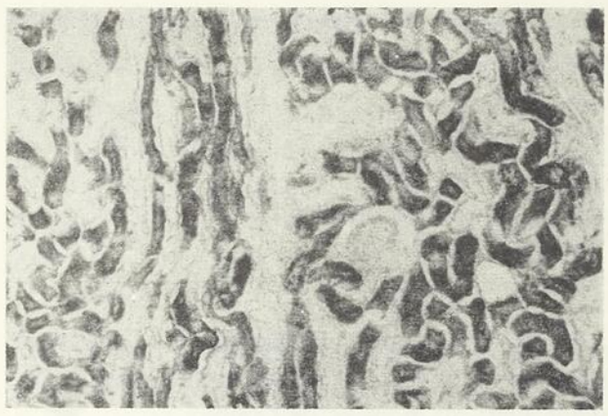


Figure 9. — Activité acétylnaphtolestérasique dans le rein du Cerf de Virginie. (Technique de Burstone.)

no-phosphorés dont le type est le DFP = fluorophosphate de diisopropyle, l'une des substances préparées comme arme de guerre, dès 1940, par les Kilby.[33]

La première activité acétylcholinestérasique décelée histochimiquement a été celle des synapses myoneurales, connue depuis longtemps des biochimistes pour être particulièrement forte ; or l'administration de DFP, qui provoque une paralysie rapidement mortelle, fait disparaître toute l'activité cholinestérasique histochimiquement décelable au niveau des synapses myoneurales. Kœlle,[34] à la suite de longues recherches systématiques, a trouvé que le méthiodide de pyridine-2-aldoxime, est capable de faire réapparaître l'acétylcholinestérase histochimiquement décelable chez le chat et d'assurer la survie, même s'il est administré plus d'une heure après le DFP.

Chessick[35] a proposé de distinguer :

1° des activités cholinestérasiques α = celles qui hydrolysent l'acétate d'α-naphtol ;

2° des activités cholinestérasiques AS = celles qui hydrolysent le naphtol-AS ;

3° des activités cholinestérasiques PCh = celles qui hydrolysent la palmitoylcholine ;

4° des activités cholinestérasiques AthCh = celles qui hydrolysent l'acétylthiocholine.

Ces diverses activités étant supprimées par l'ésérine à faible concentration, qu'on la mette en œuvre, soit avant l'incubation des coupes, soit pendant l'incubation des coupes.

Barrnett et Seligman[36] ont proposé de distinguer en outre une activité carbonaphtoxycholinestérasique.

Les activités cholinestérasiques varient beaucoup d'une espèce à l'autre et d'un tissu à un autre. Un même tissu peut hydrolyser l'acétate d'α-naphtyle, l'acétylcholine, la palmitoylcholine, soit que diverses activités enzymatiques coexistent dans ce tissu, soit qu'une seule activité enzymatique agisse sur ces trois esters.

β) Mise en évidence :

La première des techniques fut imaginée par Gomori[37] ; elle était très apparentée à la technique de Gomori-Takamatsu (1939) et peu sensible ; elle consistait à mettre les coupes fixées par l'acétone et incluses à la paraffine au contact d'un ester de choline et d'acide gras à longue chaîne : palmitique, stéarique, laurique, myristique, etc.... à pH 7,5/7,8 en présence d'un sel de cobalt. Ce dernier précipitait les acides gras au fur et à mesure que la cholinestérase des tissus les libérait ; Gomori transformait le sel cobaltique des acides gras libérés par l'enzyme en sulfure de cobalt noir.

Mais, même à froid, il suffit de quelques heures de fixation par l'acétone pour que les cholinestérases soient détruites. Dès 1949, Nachlas et Seligman[38] ont montré qu'elles résistent à la fixation formolée. Cette observation est passée inaperçue et Kœlle et Friedenwald (1949), Kœlle (1951) travaillaient sur des coupes de tissus frais et sur des dilacérations de tissus. Les difficultés des manipulations des coupes de tissus frais, l'autolyse rapide des tissus qui survient pendant l'incubation à 37°C., la diffusion rapide de l'enzyme d'une part et des produits de l'hydrolyse enzymatique d'autre part, commandent la fixation par le formol neutre à 10 pour cent froid (= 4°C.). Cette fixation est excellente pour les tissus des Mammifères ; elle est mauvaise pour les tissus des Arthropodes et des Vertébrés inférieurs ; un bon fixateur pour ces tissus reste à trouver ; les

33. In KILBY, *Brit. J. Pharm.*, 1947, **2** : 234.
34. *Science*, 1957, **125** : 1195.
35. *J. H. C.*, 1954, **2** : 258.
36. *Science*, 1951, **114** : 579.
37. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1948, **68** : 354.
38. *Anat. Rec.*, **105** : 667.

diverses activités cholinestérasiques résistent différemment au fixateur suivant l'espèce animale examinée, l'une des activités cholinestérasiques les plus résistantes est l'acétylcholinestérase.

γ) *Techniques récentes :*

Au cours des ans, 4 types de techniques ont été préconisées ; mais quelle que soit la technique utilisée, les cholinestérases se recherchent en milieu acide, de pH 4,2 [39] à pH 6,8 (moi-même).

1. Une *technique indigogène* [40] met en œuvre l'acétate d'indoxyle et utilise la propriété qu'a l'indoxyle de s'oxyder à l'air et de se coupler avec lui-même pour donner du bleu d'indigo. Avec ce système, aucune diffusion n'est à craindre, car le bleu d'indigo est insoluble dans l'eau. Le butyrate d'indoxyle, le 5-bromo-indoxyle, les acétates de 4:5-dichloroindoxyle ou de 5-bromo-4-chloroindoxyle sont utilisés.[41]

2. Une *technique naphtologène* [42] couple le naphtol libéré par la cholinestérase avec un sel de diazonium.

3. Les Canadiens Crevier et Bélanger [43] ont préconisé une technique très plaisante par sa simplicité ; les coupes sont placées au contact d'une solution d'acide thiolacétique en milieu plombique ; l'activité cholinestérasique libère de l'acide acétique et de l'hydrogène sulfuré qui, au contact du $(NO^3)^2Pb$ contenu dans le milieu d'incubation, donne un sulfure de plomb noir. Les coupes sont mises en incubation, pendant 30 à 60 minutes, à la température de la pièce, dans un bain préparé extemporanément contenant :

— Acide thiolacétique 0,12M (soit 0 g 75)	83 cm³
— $(NO^3)^2$ Pb à 0,001M (soit 0 g 027)	
— Na^2HPO^4 à 0,1M (soit 14 g 2)	
— Tampon phosphate-citrate de McIlvaine pH 6,2	17 cm³
— Au sortir du bain les coupes sont lavées à l'eau froide et montées.	

Les chercheurs canadiens préfèrent actuellement travailler avec un tampon cacodylate.[44] Le docteur Bois, de Montréal, travaille avec un tampon 0,1 M de pH 6,2, qu'il prépare en mélangeant :

Cacodylate de sodium	425 mg
AD	20 cm³

Ajouter 9,54 cm³ d'Hcl N/10, lentement. Ce bain est constitué de :

Tampon cacodylate	20 cm³
Acide thiolacétique	0,17 cm³
Sucrose 0,44 M	3,765 g.
$(NO^3)^2$ Pb	50 mg

Les coupes effectuées à la congélation ou au cryostat sont immergées pendant 60 minutes, à la température du laboratoire, puis lavées à l'eau courante et montées au glycérogel.

4. Une technique pleinement satisfaisante est celle de Kœlle.[45]

Elle consiste à mettre les coupes au contact des esters de choline et de glycinate de cuivre ; la cholinestérase du tissu libère, outre de l'acide acétique, de la glycine et de la thiocholine ; cette dernière, au contact du cuivre, donne un mercaptide blanc qu'on révèle en le transformant en sulfure de cuivre brun-noir.

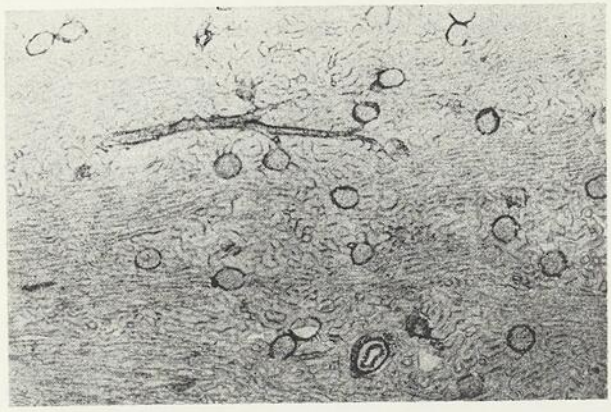


Figure 10. — Activité acétylcholinestérasique dans le rein du Daim. (Technique de Kœlle-Arvy.)

39. Snell, *Brit. J. exp. Path.*, 1956, **37** : 44.
40. Holt, *Nature*, 1952, **169** : 271.
41. Holt et Withers, *Nature*, 1952, **170** : 1052, et *J. H. C.*, 1956, **4** : 541.
42. Ravin et coll., *J. biol. chem.*, 1951, **191** : 843.
43. *Science*, 1955, **122** : 556.
44. Plumel, *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1949, **30** : 129.
45. *J. Pharm. exp. Ther.*, 1955, **114** : 167, et *Science*, 1957, **125** : 1195.

De très nombreuses variantes de cette technique ont été décrites. Je prépare, depuis 1958, mes bains de la manière suivante, directement inspirées des variantes de Kœlle-Cœrs [46] et de Kœlle-Gerebtzoff.[47]

Je prépare un ester d'acétyl ou de butyryl-thiocholine cuprique en centrifugeant les mélanges :

AthCh	ButhCh
150 mg d'iodure d'AthCh 7 à 9 cm³ AD 2,5 à 3 cm³ acétate de Cu 0,1M	185 mg d'iodure de ButhCh 7 à 9 cm³ AD. 2,5 à 3 cm³ acétate de Cu 0,1M.

Bain :

Tampon acétate 0,1M pH 6,8	50 cm³
AD	38 cm³
Glycocolle, à 3,75%	2 cm³
Acétate de cuivre 0,1M	2 cm³
Ester de thiocholine cuprique	9 à 12 cm³

l'acétate de cuivre et le glycocolle du bain assurent une concentration suffisante pour que la thiocholine libérée par l'enzyme précipite sous forme de thiocholine cuprique blanche. Après incubation, les coupes sont lavées, plongées dans une solution de sulfure d'ammonium qui transforme la thiocholine cuprique en un dépôt brun formé de sulfure de cuivre. Je lave, refixe par le formol et monte à la glycérine diluée d'un tiers d'AD.

III. LES SULFATASES

Ce sont des enzymes qui hydrolysent les esters sulfuriques ; les plus connus des biochimistes sont les glucosulfatases, les chondrosulfatases, les myrosulfatases et les phénolsulfatases.

La gluco-6-sulfatase, qui hydrolyse les esters du glucose, du galactose, du mannose et du maltose-6-sulfate, ainsi que leurs sels, est inconnue chez les Vertébrés, et il en est de même de la chondrosulfatase (Fromageot, 1950).

Divers tissus du cheval et du Lapin, le foie en particulier, contiennent une myrosulfatase capable de libérer le sulfate minéral du myronate de potassium. Cependant, la sulfatase la mieux connue chez les Vertébrés est la phénolsulfatase, enzyme qui catalyse l'hydrolyse de substrats dans lesquels l'acide sulfurique est conjugué avec des hydroxyles phénoliques. L'enzyme a une répartition très vaste, son identité est restée longtemps douteuse, mais Robinson et coll.[48] ont mis au point une méthode sensible qui permet des évaluations quantitatives et les recherches électrophorétiques révèlent que phosphomonoestérase acide, estérases carboxyliques et sulfatases bien que coexistantes sont distinctes.

Figure 11. — Activité acétylcholinestérasique dans les bourgeons du goût et les glandes de von Ebner chez le Mouton. (Technique de Kœlle-Arvy.)

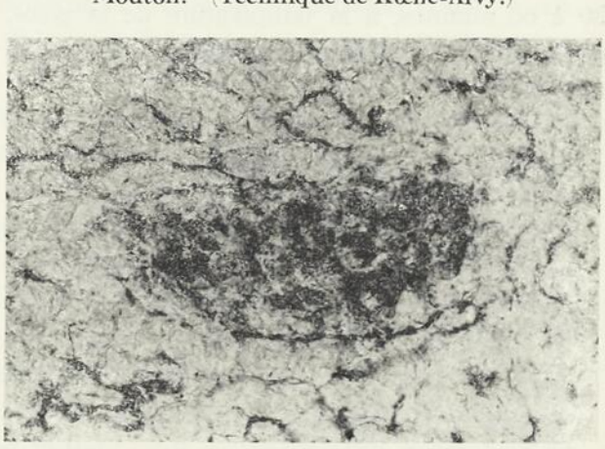


Figure 12. — Activité acétylcholinestérasique dans le pancréas du Cerf de Virginie. (Technique de Kœlle-Arvy.)

46. *Acta Neurol. psych. belg.*, 1954, **53** : 769.
47. *Ann. Histochimie*, 1956, **1** : 145-59.
48. *Biochem. J.*, 1952, **51** : 202.

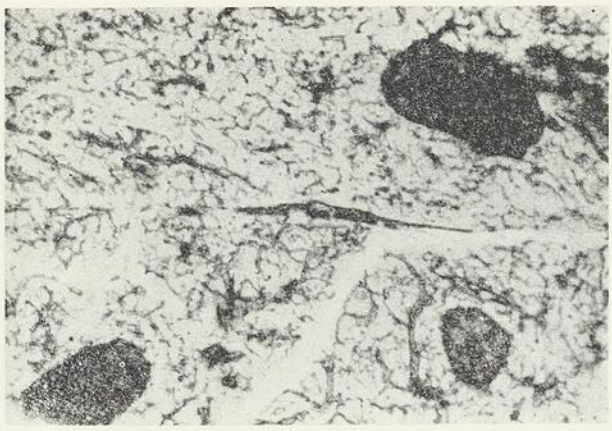


Figure 13. — Activité acétylcholinestérasique dans le pancréas de l'Écureuil roux. (Technique de Kœlle-Arvy.)

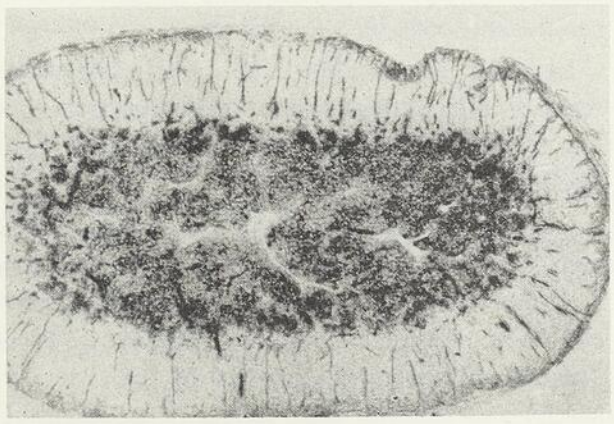


Figure 14. — Activité acétylcholinestérasique dans la surrénale d'un fœtus de Cerf de Virginie. (Technique de Kœlle-Arvy.)

Les fonctions des phénolsulfatases sont inconnues, mais certainement très importantes ; l'activité sulfatasique hépatique est telle qu'un gramme de foie de Ratte adulte libère en une heure plus de 2 000 µg de para-hydroxyacétophénone à partir d'une solution 0,007M de p-acétylphénylsulfate de potassium.

L'activité sulfatasique hépatique est plus forte chez le Rat que chez la Ratte ; il reste à établir si une différence liée au sexe existe chez d'autres espèces.

Avec Hodgson et Wym,[49] on peut distinguer des phénolsulfatases I ; actives sur les esters-sulfates simples tels que le p-nitrophénylsulfate de K et le p-acétylsulfate de K ; elles sont inhibées par KCN et peu affectées par les ions sulfate et phosphate et les phénolsulfatases II ; actives sur les esters-sulfates complexes ; elles sont inhibées par les ions sulfate et phosphate et peu affectées par KCN.

Dans les deux cas, le pH optimal des activités sulfatasiques varie avec la nature du tampon et avec le tissu examiné :

Tampon	pH opt. rein	pH opt. foie
Acétate	5,8	6,4
Phosphate	7,6	7,6
Phosphocitrate	7,7	7,6

C'est Rutenburg et Seligman [50] qui ont rapporté ces importantes constatations ; le pH varie encore avec la nature du substrat utilisé pour révéler

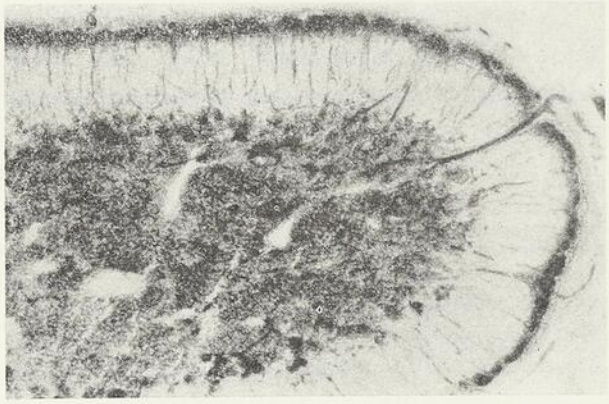


Figure 15. — Activité butyrylcholinestérasique dans la même surrénale de fœtus de Cerf de Virginie. (Technique de Kœlle-Arvy.)

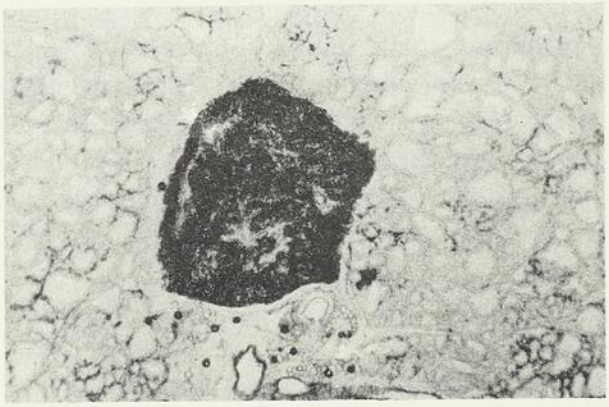


Figure 16. — Activité butyrylcholinestérasique dans la parathyroïde interne du Raton-laveur. (Technique de Kœlle-Arvy.)

49. *Biochem. J.*, 1958, **68** : 387.

50. *Arch. Biochem. Biophys*, 1956, **60** : 188.

l'activité enzymatique quand il est de 6,15 avec le sulfate de paranitrophényle, il est de 6,6 avec le phénylsulfate de potassium et de 7,2 avec le sulfate de parahydroxyacétylphényle.

La richesse des tissus en sulfatases varie énormément suivant l'espèce examinée : quand elle est de 9 dans le foie du Cobaye, elle est de 6 dans celui du Chien, de 8 dans le foie du Lapin et de la Souris, 19 chez le Hamster, 59 chez le Rat, 59 chez l'Homme.[51]

Les recherches histoenzymologiques sur les sulfatases sont encore très rares. La phénolsulfatase des Primates ne résiste pas à la fixation par le formol froid, mais celle des Rongeurs (hamster, rat, souris) persiste longtemps dans le formol à 10 pour cent, froid (=4°C.) ; 90 à 100 pour cent de l'activité disparaît en 4 heures par fixation dans l'alcool méthylique.

La meilleure des techniques actuellement connue est celle de Rutenburg et coll.[52] Elle consiste à laver des coupes à la congélation dans trois eaux salées successives de concentrations croissantes : 0,85 pour cent, 1 pour cent, 2 pour cent et à les mettre en incubation cinq heures, à 37°C. dans :

6-benzoyl-2-naphtylsulfate	25 mg
NaCl à 8,5% bouillant	80 cm^3
Tampon acétate 0,5M, pH 6,1	20 cm^3

additionné au moment de l'emploi de 2 g 6 de Nacl.

L'incubation terminée, on lave à l'eau courante rapidement et on couple le 6-benzoyl-2-naphtol libéré par la sulfatase avec la diorthoanisidine tétrazotée, en solution à 1 mg/cm^3 dans un tampon de Sørensen 0,05M, de pH 7,6. La réaction est très rapide, elle est terminée en 5 minutes : les points de la coupe pourvus d'activité sulfatasique sont bleu foncé.

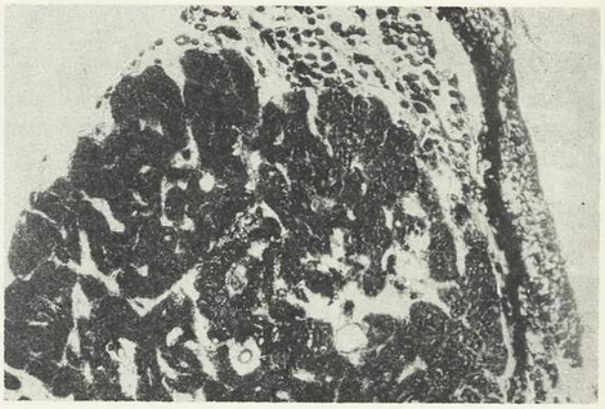


Figure 17. — Activité sulfatasique dans la parathyroïde du Cerf de Virginie. (Technique de Rutenburg.)

Les tissus néoplasiques sont extrêmement riches en sulfatases ; cependant l'hépatome provoqué par le jaune de beurre est dépourvu d'activité phénolsulfatasique.[53]

On sait, depuis une dizaine d'années, que le sulfate minéral est estérifié au niveau du cartilage en sulfate de chondroitine. Cependant la recherche d'une activité enzymatique capable de cliver l'héparine, le sulfate de chondroitine, les mucopolysaccharides sulfates, etc. ..., est restée négative, quelle que soit la voie biochimique ou histoenzymologique suivie.[54] Les méthodes biochimiques donnent des résultats négatifs ; la méthode histoenzymologique donne un résultat apparemment positif, quand on met des coupes, de tissu de Rat et de Lapin, en incubation avec de l'héparine et du nitrate de plomb, mais l'analyse du précipité révèle qu'il ne s'agit pas de sulfate de plomb mais de phosphate de plomb ; l'héparine introduite dans le système facilite l'action d'une phosphatase présente dans les tissus.

(À suivre)

51. Rutenburg et Seligman, *ibid.*
52. *Science*, 1952, **116** : 539.
53. Rutenburg et Seligman, 1956.
54. Dohlman et Friedenwald, *J. H. C.*, 1955, **3** : 492.

ANALYSES

S. N. GROCH, L. J. HURWITZ, I.S. WRIGHT, et F. McDOWELL. **Bedside diagnosis of carotid-artery occlusive disease.** (Diagnostic au lit des malades des syndromes d'occlusion de la carotide interne.) *New Engl. J. Med.*, **262** : 705, 1960.

Les récents progrès dans le traitement des accidents cérébro-vasculaires entraînent la nécessité d'un diagnostic plus précoce. On a démontré qu'il est possible d'établir un diagnostic précis dans 80 pour cent des cas par un seul examen clinique au lit du patient.

Histoire :

Les syndromes d'occlusion de la carotide interne ont fréquemment des épisodes ischémiques transitoires (25 pour cent). Ce qui est presque pathognomonique, c'est la présence d'un trouble visuel d'un côté avec un déficit sensitif ou moteur contralatéral (18 pour cent). La somnolence est aussi suggestive (15 pour cent).

Examen physique :

Le syndrome de Horner : Ce syndrome serait partiellement présent chez environ 40 pour cent des patients.

Souffles : Un souffle intracranien contralatéral est très suggestif alors que ceux qu'on entendrait à la région cervicale ipsilatérale seraient moins indicatifs.

Palpation de la carotide : La palpation des vaisseaux carotidiens dans le cou donne peu de résultats mais la palpation de la carotide interne dans le pharynx peut être d'un grand secours. Le pouls pharyngien serait absent dans 40 pour cent des cas. L'administration sublinguale de trinitrate de glycéryl peut aider à la perception du pouls pharyngien.

Tension de l'artère rétinienne : L'ophtalmodynamométrie peut aider beaucoup au diagnostic car une hypotension artérielle rétinienne a été trouvée dans 77 pour cent des cas.

Compression de la carotide contralatérale : A la suite des complications possibles les auteurs ont écarté l'emploi de ce procédé.

Résumé :

Les moyens cliniques de diagnostic d'obstruction carotidienne ont été expérimentés chez 57 cas dont le diagnostic a été confirmé à l'opération ou par une artériographie carotidienne. L'ophtalmodynamométrie serait le moyen le plus sûr avec la palpation du pouls carotidien pharyngien. L'histoire, les souffles oculaires et cervicaux ainsi que la présence d'un syndrome de Horner sont des adjuvants précieux.

Fernand LABRIE

W. M. MIKKELSEN, et L. E. BARTHOLOMEW. **Rheumatoid arthritis — Etiologic and diagnostic considerations** (Arthrite rhumatoïde ; son étiologie et son diagnostic.) *Postgraduate Med.*, **31** : 435-444, (mai) 1962.

L'arthrite rhumatoïde est une maladie chronique avec des symptômes constitutionnels importants et une inflammation diffuse du tissu conjonctif caractérisée spécialement par des manifestations articulaires persistantes et progressives conduisant à des déformations variables.

Étiologie :

Les théories suivantes sont proposées : agents infectieux, anomalies immunologiques (auto-immunité), facteurs endocriniens, altérations nutritionnelles et métaboliques, influences psychosomatiques et facteurs précipitants.

Diagnostic :

Ce diagnostic ne peut se faire rapidement et il est basé sur l'évaluation clinique de tous les symptômes. Les critères suivants ont été adoptés par l'Association américaine du rhumatisme en 1958.

1. *La raideur du matin :*

Il s'agit d'une raideur des articulations atteintes le matin ou après une période d'immobilité. Son intensité est un indice de l'activité rhumatoïde.

2. *Les manifestations articulaires objectives :*

Malgré les prodromes d'anorexie, de fatigue, de fièvre, de perte de poids, un diagnostic ne peut être établi sans les signes physiques suivants d'inflammation des tissus articulaires : épaississement capsulaire, exsudation, érythème, chaleur, douleur spontanée et aux mouvements et diminutude des mouvements. Une atrophie des muscles

adjacents se rencontre avec crépitements, contractures, subluxations, déformations et ankylose.

Les pieds, les genoux et les mains sont les premières articulations atteintes et de façon symétrique on rencontre la forme articulaire dans 18 pour cent des cas. Les lésions sont habituellement persistantes et progressives.

Les critères articulaires les plus importants sont :

1° Les douleurs aux mouvements dans au moins une articulation ;

2° Le gonflement dans au moins une articulation ;

3° Le gonflement d'une autre articulation dans moins de trois mois ;

4° La symétrie de la distribution des articulations atteintes.

3. *Les nodules sous-cutanés :*

Les nodules sous-cutanés sont présents dans 20 à 25 pour cent des cas au cours de l'évolution. Ils sont plus gros et évoluent plus longtemps que ceux de la fièvre rhumatismale.

4. *Le liquide synovial :*

Le volume du liquide synovial augmente ; les leucocytes passent de 200 par mm^3 à 4 000 et même 20 000 par mm^3 ; il s'agit surtout de polynucléaires ; la viscosité diminue considérablement et on note une diminution du précipité de mucine.

5. *L'histopathologie de la synoviale :*

Une biopsie peut être faite spécialement dans l'articulation du genou, soit dans la poche suprarotulienne. Avec l'examen du liquide articulaire, elle est une aide précieuse au diagnostic.

6. *Les tests sérologiques :*

La présence d'un facteur rhumatoïde, soit une γ-globuline anormale est recherchée. Ce facteur agglutine avec une γ-globuline normale et cette réaction est à la base des réactions de floculation et d'agglutination tels l'agglutination aux globules rouges de mouton, le test de fixation au latex, l'épreuve d'hémagglutination du sang d'alligator. Ces épreuves sont positives dans 55 à 90 pour cent des cas.

7. *Les manifestations radiologiques :*

Les signes apparaissent après deux à six mois du début de la maladie et sont les suivants : tuméfaction des tissus mous articulaires, déminéralisation juxta-articulaire, diminution de l'espace articulaire, érosions osseuses, déformations, subluxations et ankyloses.

Comme critère diagnostique, on doit au moins se rappeler la décalcification.

On continue à étudier le facteur rhumatoïde mais celui-ci ne semble pas jouer un rôle significatif dans la pathogénie des signes articulaires.

Fernand LABRIE

Frank F. ESPEY. **Treatment of intractable pain secondary to cancer by cordotomy** — (Le traitement par cordotomie de la douleur secondaire au cancer.) *Am. Surgeon.* **28** : 377-380, (juin) 1962.

Introduction :

La douleur ne fait pas partie intégrante de l'image clinique des néoplasies, elle n'est qu'un symptôme secondaire ou une complication.

Le mécanisme de production :

La tumeur maligne engendre la douleur par l'atteinte d'un nerf sensitif, soit qu'elle l'envahisse, soit qu'elle le comprime ou le soumette à une distorsion. Suivant sa localisation, la néoplasie sera douloureuse si elle accroît la tension à l'intérieur d'une membrane, d'une capsule ou d'un viscère creux.

Les aspects psychologiques de la douleur :

Lorsque la douleur apparaît chez un cancéreux, celui-ci réalise le bien fondé de ses craintes : il prend conscience de sa position précaire, il devient inquiet pour lui-même et pour les siens, il est quasi pris de panique. Alors sa douleur acquiert rapidement une composante psychique ; elle se fixe pour ainsi dire dans son cerveau, à partir de ce moment : « fear and pain become almost indistinguishable ».

Méthodes disponibles pour soulager une douleur intraitable :

Elles sont au nombre de deux :

1. Enlever la néoplasie ou en réduire les dimensions ;

2. Interrompre les voies de la douleur. L'expérience démontre que, parvenu au stage de la douleur, la néoplasie maligne est à peu près inextricable et que la chirurgie, la radiothérapie et l'opothérapie, quoique réduisant les dimensions de la tumeur, ne soulagent que pour un temps.

Il convient donc d'envisager la seconde éventualité. Eu égard au pronostic de la maladie, il n'est pas bon d'employer les analgésiques à outrance et d'ajouter la narcomanie à la néoplasie.

De plus, étant donné la dualité des nerfs périphériques (sensitifs et moteurs) il ne convient pas d'en faire la section chimique (bloc) ou mécanique. Il reste donc les faisceaux de l'axe cérébro-spinal.

Rappel anatomique :

Les faisceaux de la douleur et de la température se trouvent dans les quadrants antérieurs de la moelle, tandis que les faisceaux du toucher, des vibrations, du sens des positions et les faisceaux moteurs sont dans les quadrants postérieurs ; il est donc possible, sans effets nocifs, d'interrompre les voies de la douleur par section d'un ou des deux quadrants antérieurs, c'est la cordotomie.

Le contrôle de la douleur par la cordotomie :

Il existe deux techniques de cordotomie ; la thoracique haute et la cervicale haute.

L'auteur préconise la seconde, faite sous anesthésie locale, afin d'obtenir l'analgésie voulue en questionnant le patient au cours d'intervention.

Les complications :

1. Il peut y avoir perte du contrôle sphinctérien de la vessie et de l'anus. Ces complications entrent ordinairement dans l'ordre après une ou deux semaines ;

2. On note parfois de la faiblesse aux membres inférieurs. Si le faisceau pyramidal a été respecté, la fonction motrice se rétablit ;

3. La cordotomie bilatérale donne habituellement de l'impuissance ;

4. La sensibilité thermique étant abolie, il convient que le patient redouble de prudence ;

5. Une portion insuffisante du faisceau spino-thalamique étant sectionnée, la douleur peut persister ou réapparaître. De plus, la cordotomie n'a aucun effet sur la composante psychique dont il a été question plus haut.

Le choix des patients :

Ce choix est de la plus haute importance.

1. Le candidat à la cordotomie doit être psychologiquement stable, bien au courant de la nature et des conséquences de sa maladie ;

2. Il doit savoir que sans la cordotomie, la douleur et l'impotence iront s'aggravant ;

3. De plus, il convient d'intervenir avant que la composante psychique de la douleur n'ait fait son apparition, avant que le sujet ne soit un impotent et un narcomane.

4. Enfin, le pronostic vital doit être de plus de deux à trois mois.

On peut prévoir que la cordotomie donnera de bons résultats, si une anesthésie rachidienne servant d'épreuve préopératoire s'avère bienfaisante pour le patient.

Pierre FORCIER

Alexander LEAF, et Roberto F. SANTOS. **Physiologic mechanisms in potassium deficiency.** (Physiopathologie de l'insuffisance en potassium.) *New Eng. J. Med.*, **264** : 335-342, 1961.

La découverte récente de l'importance du potassium dans la physiologie cellulaire et des troubles cliniques lors de son insuffisance sont résumés dans cet article.

Distribution dans les tissus :

Le potassium est le principal cation de la cellule où sa concentration est beaucoup plus élevée que dans le liquide interstitiel.

La cellule garde le potassium et chasse le sodium qui sert ainsi à préserver une pression osmotique égale des deux côtés de la membrane cellulaire. Le potentiel électrique formé par la sortie des ions sert à attirer le potassium dans la cellule jusqu'à ce que cette force soit balancée par l'équilibre chimique. Il semble bien que les cellules transportent activement le potassium à l'intérieur et le sodium à l'extérieur.

Réduction expérimentale du potassium :

Une diminution du potassium cellulaire s'accompagne d'une augmentation du sodium cellulaire. L'administration de corticostéroïdes produit les mêmes changements qu'une diète pauvre en potassium. L'acétate de désoxycorticostérone comme l'aldostérone cause une diurèse de potassium.

Au point de vue clinique, un abaissement du potassium cause de la faiblesse musculaire avec même parfois de la paralysie et des modifications de l'électro-cardiogramme. Il y a allongement de la période réfractaire des muscles avec diminution de l'excitabilité musculaire et des lésions dégénératives microscopique. L'épithélium tubulaire devient vasculaire avec perte de son pouvoir de concentration ; la polyurie ne répond plus à l'ADH.

Effet sur la fonction cellulaire :

Si, en plus d'une restriction du potassium, nous causons une restriction du sodium, le rapport potassium sodium dans la cellule n'est pas changé et les troubles de dysfonction n'apparaîssent pas.

Une distribution électrolytique bien équilibrée apparaît indispensable à l'activité enzymatique normale de la cellule.

Relations avec l'alcalose :

Une alcalose systémique se rencontre souvent avec l'hypokaliémie. Cette réaction serait due à un passage d'ions H accompagnant l'entrée du sodium pour remplacer le potassium dans la cellule. Cette alcalose extracellulaire s'accompagne d'une acidose cellulaire.

Dans ces cas, l'administration de sels acidifiants peut difficilement vaincre l'alcalose car ils sont très rapidement éliminés par les urines. Cette alcalose serait attribuable à une action des hormones cortico-surrénaliennes.

États cliniques de déficit en potassium :

1. *L'alcalose.* Une diminution des ions H au niveau des tubules rénaux diminue l'échange des ions sodium pour les ions H et une perte de potassium pour compenser le manque d'ions H. Lors de vomissements et d'une augmentation de l'activité des surrénales, ce processus est aggravé.

2. *L'acidose.* Chaque fois que l'on observe une acidose sans insuffisance glomérulaire il faut prévoir une perte de potassium. L'acidose diabétique et l'acidose tubulaire rénale sont les plus fréquemment rencontrées.

Dans l'acidose, le potassium quitte la cellule, alors que le contraire se produit dans l'alcalose ; il faut se rappeler ce phénomène lors de l'appréciation des variations de la natrémie.

3. *Les pertes gastro-intestinales.* Les vomissements, un siphon gastrique, la diarrhée, un syndrome de malabsorption et même l'usage prolongé de laxatifs peuvent provoquer une hypokaliémie et parfois une alcalose.

4. *L'hyperactivité corticosurrénalienne.* Une sécrétion exagérée de 17-hydroxycorticostéroïdes de même que l'hyperaldostéronisme causent une perte de potassium avec alcalose associée. Ces hormones seraient responsables de l'alcalose en favorisant l'excrétion rénale d'ions hydrogène et d'ammonium.

Cette alcalose est très résistante au traitement tant que l'hyperactivité conticosurrénalienne continue malgré l'administration de potassium. Cependant, avec une restriction de sodium, cette diurèse potassique ne se rencontre pas. Le sodium serait échangé soit avec le potassium ou l'ion H aux tubes distaux.

Les diurétiques :

L'alcalose avec perte de potassium et hypokaliémie se rencontre fréquemment au cours du traitement des œdémateux par différents diurétiques. Une sécrétion accrue d'aldostérone se rencontre dans l'insuffisance cardiaque, la néphrose et la cirrhose. Les diurétiques causent une diurèse riche en potassium. Les mercuriels cessent leur action lors de l'apparition de l'alcalose, ce qui n'est pas le cas de la chlorothiaze et de l'hydrochlorothiazide.

Avec ces principes en mémoire, le médecin peut prévenir certains cas de déperdition en potassium et y remédier dès les premiers troubles.

Fernand LABRIE

Monty S. LOSOWSKY, et Charles S. DAVIDSON. **Current concepts in therapy : The treatment of cirrhosis of liver.** (Évolution de la thérapeutique : Le traitement de la cirrhose hépatique.) *New Engl. J. Med.*, **267** : 87-90, 1962.

Le traitement de la cirrhose hépatique consiste à prévenir la progression des dommages au foie et aussi à traiter les complications, ce qui entraîne une amélioration clinique et même peut-être anatomique.

Prévention de la progression des dommages hépatiques

Une diète nutritive bien équilibrée est devenue la base du traitement. Si l'alcool est en cause, il s'agit d'en cesser l'usage.

Dans l'hémochromatose, les saignées à répétition se montrent favorables. Dans la maladie de Wilson, la pénicillamine augmenterait l'excrétion urinaire du cuivre. Les stéroïdes sont rarement employés dans le traitement à long terme alors que la tolbutamide et les stéroïdes androgéniques ont donné quelques résultats.

Traitement des complications

1. *Hémorragies de varices œsophagiennes :*

Pour pallier aux multiples déficits en facteurs de coagulation dans la cirrhose, on doit toujours

employer du sang frais. La morphine est contre-indiquée et si la sédation est nécessaire, on emploie du phénobarbital à la dose de 15 à 30 mg.

Pour contrôler l'hémorragie, l'extrait postérieur hypophysaire (20 unités dans 200 cm^3 de dextrose intraveineux) agirait par constriction des artérioles mésentériques. Le cas échéant, le tube double-ballon de Sengstaken-Blakemore est efficace dans la majorité des cas.

Si l'hémorragie n'arrête pas avec ces mesures, le choix du traitement chirurgical réside entre le *shunt* porto-cave ou la ligature des varices.

2. *Ascite et œdème :*

Le premier but est d'abaisser la natrémie en donnant une diète désodée.

Les diurétiques les plus efficaces sont les benzothiazines (chlorothiazide, 0,5 à 2 g par jour) en alternance avec les diurétiques mercuriels (deux cm^3 intramusculaires). L'hypopotassémie est cependant à surveiller et des suppléments de potassium peuvent être donnés prophylactiquement.

S'il y a perte de potassium, les spironolactones peuvent être très utiles en antagonisant l'effet de l'aldostérone. Une combinaison heureuse comprend de 25 à 100 mg par jour d'hydrochlorothiazide et de 300 à 800 mg par jour de spironolactone. On peut aussi acidifier les urines avec du chlorure d'ammonium pour potentialiser les mercuriels. La prednisone cause aussi une diurèse aqueuse importante.

Une hyponatrémie complique parfois ce traitement mais elle est souvent corrigée par la seule restriction des liquides. La prednisone excrète surtout l'eau et retient le sodium.

Si les patients sont résistants à ce traitement, on peut penser à l'emploi d'albumine sérique humaine (50 g à tous les deux ou trois jours). L'albumine augmente la pression osmotique colloïde du sérum, le volume plasmatique et la filtration glomérulaire tout en diminuant la sécrétion d'aldostérone.

Les ponctions d'ascite doivent être évitées de façon générale car elles entraînent une perte d'albumine, ce qui risque de précipiter une défaillance circulatoire, rénale ou hépatique et une hyponatrémie.

Si l'ascite résiste au traitement médical et que l'hypertension portale est le facteur essentiel en face d'une fonction hépatique assez bien conservée le traitement par anastomose portocave doit être considéré. Cette opération assez sérieuse améliore cependant l'anémie, la leucopénie et la thrombocytopémie fréquemment observées chez les cirrhotiques.

Fernand LABRIE

REVUE DES LIVRES

Cancérologie comparée — *Cancer spontané – Cancer expérimental*, par Charles LOMBARD, professeur d'anatomie pathologique à l'École nationale vétérinaire de Toulouse. Un volume in-8° de 484 pages avec 80 figures (1962) : 78 nf. *G. Doin & Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VIII[e]).

À l'heure où, pour tous ceux qui se soucient de la santé humaine, la question du cancer est devenue le problème numéro un, la Cancérologie comparée, avec le champ immense des observations que permet la gamme des espèces animales, acquiert, pour la compréhension du cancer tout court, une importance cruciale : qu'il s'agisse de tumeurs spontanées ou de néoplasmes expérimentalement provoqués.

C'est pourquoi l'auteur a réuni dans son ouvrage l'ensemble des notions relatives au cancer animal tant chez les animaux domestiques que chez les animaux sauvages, chez les vertébrés que chez les invertébrés.

Mollusques, insectes, mammifères domestiques ou sauvages, oiseaux, poissons, reptiles, batraciens, il n'est pas un point de cancérologie qui les intéresse qui ne soit traité dans le livre avec mention de la référence bibliographique corrélative.

En particulier, l'intégralité des connaissances actuelles sur *la greffe du cancer* entre animaux de même espèce ou d'espèces différentes, *les relations entre le traumatisme et le cancer, les cancers d'origine physique* quelles que soient les radiations en cause, *les cancers d'origine chimique* aussi important qu'en soit le nombre, *les tumeurs d'origine virale* avec les notions les plus récentes tant pour les mammifères que pour les oiseaux et les animaux à sang froid . . . y est exposée avec les références *ad hoc*.

Il n'est pas d'expérimentateur, quel que soit l'animal qu'il utilise : rat, souris, hamster, chien, singe . . . oiseau . . . grenouille . . ., qui ne trouve, avec les renseignements voulus, l'indication exacte de leur référence.

L'ouvrage comprend deux parties.

La première partie (*Le Cancer animal spontané*) est consacrée à l'étude du Cancer spontané en fonction des considérations suivantes : Historique – Rapports de fréquence des tumeurs entre elles – Universalité du cancer – Influence du sexe, de la race, de la robe, de l'âge – Électivité topographique – Répartition zoologique – Rôle de l'alimentation, des maladies, de la contagion, de l'hérédité.

Comme les titres de chapitre l'indiquent, chaque cancérologue est sûr d'y trouver comparativement tous les renseignements nécessaires et partant d'en tirer des déductions utiles.

La deuxième partie (*Le Cancer expérimental*) envisage tant le cancer greffé que le cancer *provoqué* :

— *par implantation de tissu embryonnaire ;*

— *par action des agents mécaniques ;*

— *par action des agents physiques* (rayons ultraviolets, rayons X, radio-éléments naturels et artificiels, neutrons, rayons thermiques) ;

— *par action des agents chimiques* (les corps chimiques cancérigènes : dérivés minéraux, dérivés organiques azotés et non azotés, hormones, extrait d'organes et excreta ; la carcinogenèse chimique : modes d'administration des agents chimiques, espèces sensibles, dose efficace, durée du traitement, déplacement de l'expression tumorale habituelle, rôle de l'alimentation, association d'agents causaux, dualité d'action de certains agents, mode d'action, rapports avec la structure chimique) ;

— *par action des agents animés, parasitaires ou microbiens ;*

— *par lésions du système nerveux.*

C'est, à la lueur des derniers travaux, une mise au point de tout ce qui a été fait dans le domaine expérimental.

L'ouvrage comporte 484 pages, s'illustre de 80 figures, mentionne sur 95 pages des centaines de références bibliographiques pour la première fois rassemblées. Il constitue un ensemble unique, sans analogue en France ou, dans aucune langue, à l'étranger.

Il représente, tant pour la recherche que pour bibliographie, un instrument de travail dont nul cancérologue ne peut désormais se passer. Il a sa place obligée partout où, de quelque manière, on s'intéresse au cancer.

Traitement des maladies de l'intestin grêle, du côlon, du rectum et de l'anus (Colites non parasitaires exceptées), par P. HILLEMAND, médecin des Hôpitaux de Paris, J. LOYGUE, chirurgien des Hôpitaux, professeur agrégé, et A. BENSAUDE, ancien chef de clinique à la Faculté de Paris. Un volume in-8° de 304 pages (1961) : 44 nf. *G. Doin & Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VIII[e]).

Le but des auteurs, en rédigeant ce livre, n'est pas de fournir un catalogue de tous les médicaments employés dans le traitement des affections grêliques, coliques, rectales et anales, mais de donner un exposé critique et surtout pratique de ce que l' « on doit faire ».

Ã propos de chaque affection, ils débutent par un bref rappel clinique de celle-ci, puis ils étudient les nombreux médicaments proposés avec leurs complications, leurs contre-indications ; à ce chapitre analytique succède la manière dont doit être conçu leur emploi et comment, d'après leur expérience, le traitement doit être appliqué. Enfin, chaque chapitre se termine par un exposé critique des résultats obtenus.

En ce qui concerne les maladies « chirurgicales », le lecteur ne doit pas s'attendre à trouver des points de technique dont il n'a que faire. Par contre, il trouvera une étude détaillée des indications et contre-indications opératoires, une discussion du choix de l'intervention à pratiquer, un rappel des précautions d'ordre général qui s'imposent, le bilan enfin des résultats obtenus.

Le premier chapitre est consacré aux anomalies morphologiques du grêle et du côlon. Le traitement des anomalies congénitales (diverticule de Meckel), des diverticules grêliques et coliques, des dolichocôlons, des mégacôlons (maladie de Hirschprung, mégacôlons secondaires, mégacôlons fonctionnels) est successivement envisagé.

Le traitement des parasitoses grêliques et coliques est longuement étudié, depuis celui de l'amibiase jusqu'à celui de l'anguillilose, en passant par ceux de la lambliase, du tœniasis, de la trichocéphalose, de l'oxyurose, etc.

Les progrès et la vulgarisation des coprocultures ont permis d'isoler, en dehors de l'ancienne tuberculose intestinale, des grêlites et colites infectieuses à agent pathogène connu, dont la fréquence augmente avec l'abus croissant de l'emploi des antibiotiques.

En dehors de ces affections à étiologie aujourd'hui nettement définie, s'inscrivent des maladies d'origine non encore connue. La maladie de Crohn au-dessus de toute thérapeutique médicale, la rectocolite hémorragique, purulente et ulcéreuse, les stéatorrhées. L'étude très critique de leurs divers traitements est longuement détaillée.

Les indications opératoires, la tactique de l'acte chirurgical en cas de tumeurs grêliques et coliques, bénignes ou malignes, sont exposées à grands traits.

La cure des périviscérites, des fistules intestinales, fait l'objet d'un chapitre spécial.

Le dernier tiers de l'ouvrage concerne les maladies rectales et anales.

Tumeurs rectales, rectites infectieuses, rétrécissements du rectum, prolapsus de ce dernier, lésions traumatiques, etc., sont successivement étudiés, toujours sur le plan thérapeutique.

Les traitements des hémorroïdes, de leurs complications diverses (thromboses, fissures, etc.), ceux des suppurations anorectales, du prurit anal, des névralgies anales, des lésions vénériennes, des tumeurs de l'anus, etc., sont passés en revue.

On pourrait craindre, vu le nombre des auteurs, que ce livre soit la juxtaposition de différents chapitres rédigés par chacun d'eux. Il n'en est rien, car il est le travail commun d'une équipe composée de deux médecins et d'un chirurgien spécialisés dans les maladies du tube digestif et du rectum, liés depuis de longues années par une collaboration intime et c'est ce qui explique l'unité du tout.

Traitement des troubles de la ménopause climatérique, par Marcel PERRAULT, médecin de l'Hôpital Lariboisière, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, B. KLOTZ et D. WIDLOCHER. Un volume in-8° de 268 pages (1961) : 42 nf. *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VIII[e]).

La ménopause n'est pas seulement un inépuisable sujet de vaudeville ou de roman à succès. Elle n'est pas non plus, elle ne doit plus être, l'objet de croyances périmées et de craintes révolues. Elle est un passage difficile et mérite, à juste titre, le nom d'âge critique.

Les auteurs se sont penchés sur le problème de la ménopause climatérique, en le traitant avec le maximum d'objectivité et en tenant compte à la fois des données les plus sérieuses de la littérature médicale et de leur propre expérience.

* * *

Ils établissent d'abord la chronologie de la ménopause climatérique en montrant bien que, malgré la signification étymologique du terme, la ménopause doit être comprise comme l'ensemble des transformations somatiques et psychiques qui s'étendent sur une période assez longue, entre les âges de 40 à 55 ans en moyenne, et non comme le simple arrêt définitif des règles.

Il y a ainsi une période de préménopause, une période de ménopause confirmée et une de ménopause que l'on peut dire sénile.

Les auteurs esquissent ensuite une physiopathologie de la ménopause climatérique.

Cette physiopathologie doit faire appel non seulement à l'étude de la fonction gonadique et génitale dans son ensemble, mais encore de toutes les modifications somatiques et psychiques qui leur sont contemporaines.

L'idée dominante à laquelle aboutissent les auteurs est que la période adulte, au sortir de la puberté, a été en quelque sorte une tentative pour l'individu de s'affirmer en tant que tel (par le caractère et le comportement, par les réactions intellectuelles, par l'aspect physique).

L'âge critique, au sortir de l'âge adulte, représente le passage plus ou moins facile vers le retour au type familial et génétique, avec l'effacement graduel, ou parfois assez rapide, des caractéristiques personnelles de l'âge mûr.

Quand ce passage se fait lentement et sans distorsions, il s'agit d'une ménopause normale, physiologique, et qui ne demande aucune thérapeutique particulière. Elle aboutit tout naturellement à l'inévitable sénescence.

Au contraire, lorsque les modifications inhérentes au climatère se font en désordre ou trop brusquement, il n'est pas étonnant alors d'observer des perturbations nombreuses, dont certaines peuvent être graves, et demandent alors le recours à la thérapeutique.

Cette thérapeutique est minutieusement étudiée, d'abord d'une façon analytique, puis en envisageant les *indications cliniques particulières*. C'est ainsi que sont successivement décrits les traitements :

— du syndrome commun ;
— des troubles psychiques ;
— des complications gynécologiques ;
— des complications endocriniennes ;
— des complications métaboliques ;
— des complications cardio-vasculaires ;
— des complications respiratoires ;
— des complications hépato-biliaires ;
— des complications ostéo-articulaires ;
— des complications neuro-musculaires ;
— des complications dermatologiques.

Enfin sont étudiés :

— le problème de la ménopause artificielle ;
— celui du climatère masculin.

* * *

On voit que les problèmes, si variés et parfois difficiles à résoudre, que posent au médecin les perturbations somatiques ou psychiques liées au climatère, sont étudiés minutieusement et dans l'esprit pratique qui donne tout son sens à la collection dont fait partie cet ouvrage.

Les complications craniennes et endo-craniennes des sinusites, par Jean PIQUET, professeur de clinique oto-rhino-laryngologique à l'université de Lille, et J.-Jacques PIQUET, assistant en oto-rhino-laryngologie des Hôpitaux de Lille. Un volume in-8° de 132 pages (1962) : 14 nf. *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VIII^{e}).

Alors que les accidents endocraniens des otites ont donné lieu à de nombreuses publications, les complications cérébro-méningées des infections nasales et sinusiennes ont été beaucoup moins étudiées. Ces complications, tout autant que celles dont l'origine est auriculaire, ont subi une transformation profonde au cours des deux dernières décennies. Elles n'ont pas disparu, mais elles se sont transformées. Par la chimiothérapie d'abord, par l'antibiothérapie ensuite, leurs caractères cliniques, leur pronostic et leur thérapeutique ont été considérablement modifiés. Mais cette évolution est actuellement, sinon arrêtée, du moins considérablement ralentie. Aussi le moment est-il venu d'étudier cette pathologie sous son aspect nouveau.

L'ostéomyélite des os du crâne n'est plus maintenant la redoutable maladie dont la marche, si souvent fatale, désespérait les opérateurs. Les formes graves, envahissantes, sont devenues maintenant assez rares pour que l'on doive, au contraire mettre en garde contre une tendance trop conservatrice.

L'ostéomyélite des os de la face, généralement hématogène, a perdu, chez les nourrissons, son caractère meurtrier. Sa fréquence n'a guère diminué, mais le problème actuel du traitement

n'est plus de sauver la vie, mais d'éviter les séquelles fonctionnelles.

La méningite d'origine nasale a été le triomphe des divers antimicrobiens. Cependant, il importe de choisir parmi eux ceux qui ont une action sûre et immédiate. Étant donné l'évolution rapide de ces méningites, un traitement tardif ou inadapté peut avoir des conséquences fatales.

Les abcès cérébraux rhinogènes, en revanche, sont devenus rares. Mais leur symptomatologie est assez différente de celle qui caractérise les collections suppurées otobènes. À ce titre, ils méritent une étude particulière.

Enfin, une maladie autrefois peu courante, l'encéphalite aiguë non suppurée, se rencontre maintenant avec une fréquence relative. Elle prend progressivement la place des abcès du cerveau, l'infection cérébrale étant maintenant arrêtée par les antimicrobiens au stade d'œdème.

Telles sont les principales questions, trop souvent négligées dans les ouvrages classiques, que l'on trouve passées en revue dans cette monographie qui s'adresse non seulement au spécialiste oto-rhino-laryngologique, mais aussi au chirurgien.

Manuel d'analyses médicales et de biologie clinique, par Raoul LECOQ. Un volume in-8° de 1 228 pages avec 128 figures, 8 planches en couleurs et de très nombreux tableaux (1962) : 158 nf. *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VIII[e]).

La *Biologie* est une science aux limites toujours plus étendues, dont il est difficile de suivre le développement sans un guide rompu à toutes ses disciplines.

S'il existe d'excellents livres traitant de bactériologie, de mycologie, de sérologie, d'hématologie, de chimie biologique ou d'histologie, il en est peu donnant, en un seul volume, une vie d'ensemble des techniques généralement appliquées.

En dépit des difficultés que présentait un tel travail, l'auteur du *Manuel d'analyses médicales et de biologie clinique* a eu le courage de l'entreprendre. Il n'a pas craint d'éliminer de nombreuses méthodes aujourd'hui périmées et aussi de retenir, parmi les techniques les plus récentes, celles qui méritent attention.

Depuis plus de trente ans directeur du Laboratoire du Centre hospitalier de Saint-Germain-en-Laye, l'auteur ne se contente pas seulement de nous faire profiter de son expérience, il nous apporte aussi une description des techniques délicates qui restent l'apanage des Laboratoires spécialisés, mais que le biologiste doit connaître pour lui permettre d'en interpréter les résultats.

Original dans sa présentation, ce *Manuel* est composé d'une suite alphabétique d'exposés simples, clairs, complets et débarrassés de considérations inutiles. Un index alphabétique, minutieusement rédigé, en rend la consultation particulièrement aisée.

Qu'on ne s'étonne pas de ne pas trouver ici de longues et oiseuses références bibliographiques car ce *Manuel* se veut avant tout pratique. Destiné à être consulté quotidiennement, il deviendra rapidement pour le biologiste un compagnon fidèle et indispensable. Il sera, en outre, pour l'étudiant, le médecin, le pharmacien, le vétérinaire et tous les chercheurs scientifiques, un précieux aide-mémoire.

NOUVELLES

LE CONGRÈS DE L'ACFAS

Le XXXe Congrès annuel de l'Acfas a eu lieu les 2, 3 et 4 novembre 1962, à l'Université de Montréal.

Comme par les années passées, les communications aux diverses sections du congrès furent déposées dans les journées du vendredi et du samedi 2 et 3 novembre. Quelque 300 communications ont été présentées au cours du congrès.

Un des phénomènes intéressants au Congrès de l'Acfas depuis quelques années est la diversité de plus en plus grande des milieux où se recrutent les participants. Il est normal que cette tendance s'accentue d'une année à l'autre, en même temps que la diversité des activités au cours des congrès. Il est bon de noter, de plus, que le Congrès de l'Acfas constitue une occasion unique pour les hommes de science canadiens-français de se manifester auprès du public. La nécessité de faire connaître au public le travail des hommes de science n'est plus à démontrer ; c'est un service essentiel à rendre, sans compter que c'est à ce prix que pourra se faire le recrutement des hommes de science dont nous avons un si pressant besoin.

ATTRIBUTION DES BOURSES UPJOHN

Le Collège de pratique générale a récemment annoncé les bénéficiaires de la bourse Upjohn, accordée par *The Upjohn Company of Canada*. Chacun des 18 boursiers recevra un octroi de $500 pour lui permettre des études postgraduées afin de compléter sa formation. En dernier essor, la profession médicale entière en bénéficiera.

Les boursiers sont les docteurs D. M. Miller, de Courtenay, et W. H. S. East de Fernie, Colombie britannique ; le docteur S. S. Hein, de Rocky Mountain House, Alberta ; le docteur Leonart U. Penner, de Kindersley, Saskatchewan ; le docteur Harold U. Penner, de Winkler, Manitoba ; les docteurs A. M. McFarlane, d'Hamilton, J. I. Leeson, de Wiarton, W. G. Cameron, de Dryden, E. L. Brown, de St. Thomas, J. E. Schisler, de Belle River, et A. Nadon, d'Eastview, Ontario ; les docteurs Claude D. Gendron, de Montréal, René Raymond, de Québec et Gaston de la Boissière, de Roberval, Québec ; le docteur Waldo E. Hirtle, de Sackville, Nouveau-Brunswick ; le docteur L. A. Skinner, de North Sydney, Nouvelle-Écosse ; le docteur C. A. Coady, de Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard ; le docteur E. J. Rix, de Windsor, Terre-Neuve.

L'ACFAS FONDE UNE NOUVELLE REVUE SCIENTIFIQUE POUR LES JEUNES

À l'occasion de son prochain Congrès annuel, l'Acfas a lancé une nouvelle revue de vulgarisation scientifique destinée aux élèves des écoles secondaires et des collèges classiques.

La nouvelle revue, *Le Jeune scientifique*, sera sans but lucratif, comme toutes les activités de l'Acfas, et se propose de susciter chez les jeunes un intérêt accru pour les sciences. La fondation de cette revue répond d'ailleurs à un vœu exprimé récemment par l'Acfas dans son mémoire à la Commission royale d'enquête sur l'enseignement : « Il est de la plus haute importance pour l'avancement des sciences, non seulement que les futurs savants aient reçu une solide formation secondaire, mais aussi que les futurs citoyens aient suffisamment assimilé l'esprit de la science pour comprendre le rôle qu'elle joue dans la société. »

Bien que cette revue soit destinée principalement aux élèves des écoles secondaires et des collège classiques, toutes les personnes qui s'intéressent au mouvement des sciences dans le monde pourront la lire avec profit. Un grand nombre de professeurs et d'instituteurs, surtout parmi ceux que l'éducation scientifique de la jeunesse intéresse, pourront y puiser une source d'inspiration pour leur enseignement. Plusieurs professeurs, dans différentes disciplines, ont accepté de servir comme collaborateurs et comme conseillers. Les secteurs d'intérêt de la revue seront la biologie et les sciences naturelles, l'astronomie, la chimie, la physique et les mathématiques ; les textes seront à la portée des jeunes, sans toutefois rester au niveau le plus élémentaire, et ils seront abondamment illustrés. La revue comprendra en outre plusieurs rubriques : actualité scientifique, biographies d'hommes de science, lettres des lecteurs, comptes rendus de travaux faits par des jeunes — en particulier par les gagnants d'expo-sciences, etc. Son format sera de 8 ½″ × 11″ (24 pages).

Le lancement de la revue *Le Jeune scientifique* a eu lieu à la fin du Congrès de l'Acfas, dans la journée du dimanche 4 novembre, à la suite d'un symposium sur l'enseignement des sciences.

ATTRIBUTION D'UNE SUBVENTION À L'HYGIÈNE POUR LA RESTAURATION DE LA BIBLIOTHÈQUE DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Une subvention fédérale de $40 000 aidera à restaurer la bibliothèque de l'Institut de médecine et chirurgie expérimentale de Montréal, détruite par le feu l'hiver dernier. L'établissement où le docteur Hans Sélyé a poursuivi ses travaux recevra une subvention répartie sur les deux prochaines années d'après une déclaration faite aujourd'hui par le ministère de la Santé nationale et du bien-être social.

La bibliothèque, qui était unique au monde en son genre, a été en grande partie détruite par le feu et le système de référence de l'Institut l'a été presque complètement. La bibliothèque est particulièrement bien connue des hommes de sciences spécialisés en endocrinologie et en matière de *stress*. La contribution apportée à la science médicale par le docteur Sélyé dans ce dernier domaine est de renommée internationale.

La bibliothèque était largement utilisée par les étudiants en médecine, en dentisterie, en biologie et en microbiologie ainsi que par les chercheurs du Canada et d'ailleurs. On considère donc l'aide fournie aux fins de sa restauration comme un moyen pratique de faciliter le développement de la recherche et de meilleurs services sanitaires.

ALLOCUTION

RECRUITMENT IN ANATOMY *

I wish to speak to you in all sincerity about urgent problems in Canadian universities and particularly about the responsibilities of the university teacher.

You are all aware of the severe shortage of university teachers ; the present recruitment and staffing is hardly adequate to implement the requirements of the current needs of teaching and research. An enormous effort must be made to reach the goal (tables I and II).

TABLE I

Expansion of Canadian Universities

Academic year	Admissions full-time	Admissions % of the population between 18-24 years of age	Teaching and research full-time personnel
1940-41	36 319	2.5	3 400
1945-46	63 550	4.2	4 900
1950-51	68 306	4.4	5 500
1955-56	72 729	4.6	6 000
1960-61	114 000	6.6	9 000
1965-66†	182 900	9.0	14 000
1970-71†	311 600	12.4	25 000

† E. F. Sheffield, University Development : The Past Five Years and the Next Ten, Canadian Universities Foundation, Ottawa, 1961.

TABLE II

Projection of needs for doctors in Canada

Year	Population based on an annual immigration of 75,000	No. of doctors required to maintain ratio of 1:879
1960	17 814 000	20 500
1965	19 520 000	22 200
1970	21 640 000	24 600
1975	23 999 000	27 300
1980	26 650 000	30 300

Based on the natural increase in population with a net immigragion rate of 100 000 people per year, the projected population of Canada in 1980 would be 27 530 000 ; 31 300 doctors would then be required. Projection made by G. Clarkson.

* Allocution du professeur Pierre Jobin, président de l'Association canadienne des anatomistes, prononcée à l'occasion de la cinquième réunion annuelle de la Fédération des Sociétés de biologie, tenue à Québec, en juin 1962.

The increased number of students will require the enlargement of the present schools of medicine and of sciences and the creation of at least two new medical schools. Accordingly, it is foreseen that universities will have to nearly double their teaching staff.

Who will be responsible for this recruitment? In other words, who is the University? Of the three constituent parts of a university, the students, the teachers and the administrators, I believe that the teachers alone must bear the responsibility of recruitment. Each of us has the duty to find among the students the possible candidates, each of us and not only the presidents, the deans and the heads of Departments. Nowadays, facilities and remuneration have made our positions more attractive. Each of us must endeavour to find possible successors ; summer students are a good field to investigate.

How will you choose a candidate? On what criteria will you base your choice? Natural disposition and personality are very important. Generally speaking, the prospect should be an extrovert, he should like the contact with other people and he should have a sense of communication ; moreover, he should be good natured because all day long and all his life he will be in close contact with co-workers and team-work is tolerable only if participants are good natured.

Once you have chosen a recruit, how will you train and educate him for a university career? Of course his life will be one of study, of learning, as he will remain a student all his life in the true meaning of the word. Therefore he must learn very carefully the subject he will teach and, as shown by experience, to be able to teach one single thing, one must know ten others. But studying is one thing and teaching another. As Bernard Shaw said : " If you don't know a subject, teach it, then you will know it." And this is true, but if the art of lecturing is mainly

based on a thorough knowledge, this knowledge has to be presented in a clear, simple and attractive manner.

By all means, we must try to avoid encyclopædic teaching and particularly in our disciplines of anatomy, histology and embryology ; these subjects can easily be studied but they are so vast and some chapters are so difficult that the students need teachers to summarize and clarify them. Among the teaching aids now available I consider that references to physiology, pathology and research are of the utmost importance.

It is our duty to train young assistants to lecture not only fairly well but very well. To do so the lecturer must use the old method, i.e. announce, detail and summarize the subject : 1. He must announce the subject of his lecture very clearly, giving the main points he wishes to emphasize according to their difficulty and importance ; 2. He thoroughly details each of these points and, 3. He summarizes, and this is very important, because the student will leave the room with a clear picture of the topic dealt with, that is to say that he will have a perspective view of the subject and this will help him when he picks up his book to study.

Let us now consider research. We all agree that research is an integral part of the education of a modern university teacher ; as I see it, research is possible not only in scientific subjects like biology, enzymology, biophysics, etc., but also in the great variety of intellectual activities, e.g. methods of learning, as the new system "microscopic programmed teaching" (Dartmouth) or programmes of medical education in relation with the Faculty, the hospital and society. *Rien d'humain ne m'est étranger. Ce qui compte, c'est la curiosité intellectuelle, l'esprit de recherche.* Research is a wonderful thing because it has a wide range and it can be applied to an infinity of problems. To be alert and interested, that is the question.

Once a subject of investigation has been chosen, the researcher must completely review the pertinent literature. When the technical basis of this problem is set up he is then forced to explore the minute details and stay with them until he is completely at ease with the infinite requirements of the technique. There is a certain education to be taken from this work ; exactness, accuracy and rigour are the benefits of this training.

Furthermore, I am pleased to add that research within a Department, when done jointly, is greatly beneficial. I am not against originality but I believe that originality can be preserved even if several workers are investigating the same field, each one from a different angle but centered on the same problem, e.g. cancer, enzymology, etc. This teamwork is not only stimulating but is the best way to reach conclusions (I dare not say discoveries but it may be so.) It also is an excellent way to get grants and is an efficient public relations agency because several people speaking on the same subject build the reputation of the whole Department. I am willing to make the same remarks for a group of Departments and even for a whole school or Faculty.

Teaching is many a little thing. But the most valuable aim is reached through personal contact between student and teacher. Remember the effective and much experienced method of tutorship used in secularly famed universities in England (still in operation in Oxford and Cambridge), in France (in the early days of Paris and Montpellier), and in Portugal (at the time when Coimbra had a spreading influence all over Europe).

This tutorship system is valuable mainly because of the frequent opportunities offered students to talk with a man of experience. Remember when you were students the enormous number of questions arising from your studies. If you had someone at hand to answer your questions, then you had a better and faster understanding of the subject.

In my Departments, the class is divided into small groups of 12 students, each group under the supervision of a tutor. The latter is not only available everyday of the week to answer questions, which is certainly important, but he also helps to improve the method of learning of my students. He watches his 12 students closely and

explains the following three points : how to read a book, how to attend a lecture and how to perform laboratory work.

How to read a book :

I suggest the following procedure : read the entire chapter, underline what is important and read once again what has been underlined. It is important to read everything in the book as it covers the whole subject and because the lecture is not encyclopædic. Underline what is important : there are three sources of information to help find out what is important : the author, the professor and the student himself. Read again what has been underlined so as to learn and retain it. The underlined words give contrast to a uniform subject, shorten a lengthy text and schematize the most important parts. It is easy thereafter to pick out at first glance the general outline of a chapter and in this way a vast subject is simplified and made easier to remember.

How to attend a lecture :

Before attending a lecture, the student should always acquire a general knowledge of the subject by reading his book and by studying graphics and legends. He may not understand everything at first but, having familiarized himself with words and meanings, he is well prepared to receive the teacher's instructions.

Having discarded his book, a pencil and a sheet of paper in hand, he listens carefully ; he easily recognizes the general outline of the subject and he takes key-notes of what seems to be important. He leaves the class-room with annotations and drawings that have no meaning to others but are of great help to him. Later on, when he picks up his book to study, he will transfer these notes to the margins of his book and then scrap them as they are no longer useful.

How to perform practical anatomy :

Before attending a session of practical anatomy the student must study and acquire a thorough command of the subject. He must study hard as the cadaver, the slides or his neighbour are not adequate help to acquire the necessary knowledge. Following in his book, he then assists his fellow-student in the dissection of a cadaver or in carrying out instructions in surface and functional anatomy. I suggest that he proceed slowly under the critical eye of a fellow-student, then submit his work to the tutor and finally draw what he has just learned.

We must not forget that we serve as models to our students ; they express themselves and think as we do ; they are under our guidance and they copy our pattern of thinking and speaking. Therefore, we must try to be perfect or at the very least on our guard.

My firm conviction is : " Enseigner, c'est faire aimer la matière." I believe that a teacher's primary concern should be to perfect the student's method of learning and to arouse in him a desire, a taste for learning, that will incite him to work and study on his own.

" Ce qu'un professeur peut encore donner de mieux à ses élèves," a-t-on écrit, " c'est une idée générale ou une référence."

Colloquy :

The tutor and his group of 12 students review the subject studied during the week in an informal colloquy. The students answer questions using the blackboard, a skeleton, radiographs, anatomical charts and even their neighbour. Each one in turn is called upon, with or without notice, to make an expose of a given subject in the presence of his fellow-students and is thus coached in the difficult art of expressing his ideas in public. " Ce que l'on conçoit bien s'énonce clairement." If the exposé is insufficient, a fellow-student will help him out or again if someone whishes to uphold a contrary opinion there will follow a discussion in which the whole group takes part, under the watchful eye of the instructor.

This colloquy gives the student the opportunity to ask questions on the importance of the subject at hand, on the normal or pathological functioning of various organs whose morphology only is studied during the first year of medicine. In this way dynamic anatomy is reached : the tutor thus

completes formal teaching by integrating the subject into its medical implications.

Integration :

In many schools the teaching of neuro-anatomy has been integrated : not only do they study its morphology at various ages, macroscopically as well as microscopically, but also its physiology. This vertical teaching contributes wonderfully to giving the student a true education. But this method can seldom be as easily applied to every aspect of Anatomy as it is to the nervous system. After having made inquiries, I learned that integration is characteristic of men dedicated to teaching, men who were willing to give up their habits and practices in favour of an integration that would benefit the student. Moreover, experience has shown that not every aspect of Anatomy can be easily adapted to this method as one chapter often prevails over another, for instance Osteology which requires more time when studied macroscopically than microscopically. But with time and good will this integration can be achieved.

I wish to underline the importance of the advanced teaching of Histology, as today tissues are the predominant factor in physio-pathology. Cytology enables the understanding of metabolic phenomena but tissues and their physiology are essential to the comprehension of certain pathological phenomena till now unexplainable, e.g. post-traumatic lesions. The renowned French surgeon René Leriche has rightly drawn attention to the importance of a thorough knowledge of the autonomic nervous system and of histology in the understanding of all the phenomena, even the most intricate ones in pathology.

To adequately help the student in this integration, the teachers themselves should be capable of overstepping the boundaries of their specialty and be equal to teaching anatomy, histology and embryology ; this is not always possible.

Anatomy is a wonderful subject that develops a keen sense of observation and the teacher facilitates integration by illustrating his lectures with references to connected subjects and by applications to the living, to pathology and to research, as morphology is the proper approach to functions.

The implementation of these requirements for teaching and research is achieved by great men only. That is why it is so important to carefully recruit candidates. They must be devoted and courageous because the teacher's great problem is efficiency. He continuously gives to others and his knowledge is rapidly exhausted ; this is why he feels such an immense desire to renew himself : this is precisely the purpose and function of research. We all understand that research is meant to enrich the teacher's lectures, to make the subject more attractive to students and possibly to achieve discoveries.

The teacher must be ambitious : ambition to master a subject and to become a top man in his own field ; ambitious to be, not only a learned specialist, but also a highly cultured man.

You will agree with me that a man who knows only one subject, no matter how thoroughly, remains an ignorant one. Moreover, he is likely also to be unhappy and I doubt that he can achieve much, even within his specialty.

The best work is always done by those who are able to place themselves and what they are doing against a large background. " Specialization is one of the greatest necessities of our time," said Dr. Penfield recently, " but it is also one of its greatest dangers " ; a narrow specialization may lead to a " premature closure of windows of the mind."

Indeed, our teacher must be ambitious ; he must try, not to appear, but to be really superior ; he must absolutely have a goal and the willpower to work. " Where there is a will, there is a way."

Ambition is a very fine thing if it means that one can see on a large scale but with humility and modesty. This ambition will pave the way to success and achieve triumphs. Let us recall Cato's reply to those asking why he had no monument : " I much prefer to be asked why I haven't a monument than why I have one."

Finally, ambition does not mean that one must put aside normal activities of life : family, friend-

ships, hobbies, special talents. Don't let your " willpower to reach the goal " prevent you from enjoying the beauty, the charm and the infinite variety of life.

This is how I see the university teacher : teaching and research are inseparable and complementary ; a taste for learning, intellectual curiosity, devotion, ambition broadmindedness are the main traits of his character.

I have insisted today on the importance of teaching because we are apt to forget it in a world of technology. In conclusion, I am pleased to recall the example of the great Pasteur : " Ses cours étaient remarquables par la clarté d'exposition, la perfection de la langue, l'ardeur à susciter l'amour de la science. Pour communiquer le feu sacré, il faut en être plein soi-même " (Pasteur Vallery-Radot).

" I wish," wrote Pasteur, " that every professor, when entering his classroom, would ask himself : How can I raise higher today than yesterday the intelligence and minds of my pupils ? " Oui, " comment élèverai-je aujourd'hui plus haut qu'hier l'intelligence et le cœur de mes élèves ? "

You must not forget that the university is for human beings and that teaching is of primary importance. Therefore always preserve the amplitude and freedom of gesture ; otherwise what is the point of getting older if one doesn't get wiser.

ACTUALITÉS PSYCHIATRIQUES EUROPÉENNES

Il nous a été donné d'assister, à titre de délégués du département de psychiatrie de l'université Laval, au 60e Congrès des psychiatres et neurologues de langue française, à Anvers, du 9 au 14 juillet sous la présidence des docteurs Garcin et Van Bogært.

Plusieurs pays participaient à ces assises, l'université Laval figurant au nombre des délégations officielles. Des noms aussi connus que Cassa, Denicker, Sivadon, Minkowski et Rondepierre y étaient inscrits.

Le programme scientifique de ce congrès était très imposant. L'agenda psychiatrique ne comportait pas moins de 75 travaux. Plus de la moitié de ceux-ci portait sur l'évaluation clinique d'une nouvelle chimiothérapie. Les autres communications étaient centrées sur la présentation et la discussion de deux rapports-clefs, le premier résumant la psychopathologie de l'expression, le second, présentant une critique des tests d'orientation professionnelle. Quelques sujets traités isolément ont retenu notre attention, tels que les psychoses puerpérales, les principes modernes d'assistance psychiatrique et le conditionnement dans les névroses.

LES CHIMIOTHÉRAPIES

Nous avons été étonnés devant l'imposante série des nouvelles chimiothérapies. Il serait fastidieux d'en faire l'énumération. Retenons l'intérêt suscité par le groupe des butyrophénones dont l'Haloanisone, le Dipipéron et, surtout, l'Halopéridol, celui-ci connu depuis au moins trois ans mais non utilisé dans nos milieux.

L'Halopéridol est un neuroleptique majeur du groupe des butyrophénones et n'a par conséquent aucun lien de parenté avec les phénothiazines ni avec les neuroleptiques serpasiniques. Son activité neuroleptique est puissante et les résultats les plus favorables semblent s'obtenir dans les états d'agitation intense et aussi dans les troubles psychopathiques caractériels liés ou non à l'épilepsie. Denicker insiste, lui, sur sa valeur antihallucinatoire. Au point de vue puissance, seule la sulfamido-phénothiazine (7843 R.P.) peut lui être comparée et lui ressemble à certains égards. Ce neuropsychotrope se montre donc précieux aussi bien dans les urgences qu'en psychiatrie asilaire. Sa posologie moyenne est de 2,5 à 5,0 mg par jour.

Pour ce qui est du Dipipéron, les auteurs s'entendent sur son action antihallucinatoire et ses indications majeures demeurent la schizophrénie et les psychoses atypiques. Il présente un point particulier d'intérêt en raison de son effet hypnogène différé. Donné le jour, il favorise le sommeil vespéral. Il se classe entre la chlorpromazine et les phénothiozines pipéraziniques. Il a peu d'effets extrapyramidaux. Sa posologie moyenne est de 400 mg par jour.

Le Surmontil (triméproprimine) est un thymoanaleptique qui se compare à l'imipramine (Tofranil). Il est légèrement hypnotique, ce qui, parfois, provoque une gêne intellectuelle. On doit souligner que, comme l'imipramine, il peut devenir épileptogène si le patient prend plus de 250 mg par jour.

Une communication sur le Valium nous a intéressés d'autant plus que certains de nos confrères ont pu faire l'essai de ce produit en clinique. Collard et Kerf, de Liège, estiment qu'il est quatre fois plus actif que le Librium dans les névroses anxieuses. Sa puissance anxiolitique est très grande, ce qui laisse entrevoir une action psychosédative puissante dans la phobie et l'obsession. Sa posologie quotidienne moyenne est de 40 mg.

Le chlorydrate d'amitryptilène, connu ici sous le nom d'Elavil, a été cité à maintes reprises comme antidépressif fort efficace par son effet

suspensif. La délégation du Danemark note que ce produit peut perturber l'électro-cardiogramme chez les patients âgés. Denicker, après avoir employé le Niamid en perfusion, potentialisé l'action des inhibiteurs de la monoamineoxidase et mis à l'essai toute une série de nouvelles chimiothérapies dans les états dépressifs endogènes, estime que rien ne peut se comparer à l'électrochoc. Par contre, l'électroplexie s'est aussi avéré inefficace dans des cas où ces produits avaient été antérieurement d'une valeur aléatoire. Il rappelle également la fausse sécurité de ces thérapeutiques dans les mélancolies.

Après avoir entendu une longue énumération de produits psychopharmacologiques nouveaux, nous constatons combien il est difficile d'évaluer des statistiques. Beaucoup d'éléments subjectifs interviennent dans l'appréciation d'un remède. Sans doute certaines statistiques sont-elles valables et d'un grand intérêt mais elles doivent demeurer des faits d'expérience et il faut se garder d'en tirer des conclusions trop définitives pour tous les cas.

Ces thérapeutiques ont ainsi des indications, des particularités et une utilité qu'il importe de préciser. L'arsenal thérapeutique du psychiatre devient plus riche et plus varié. À lui de juger chaque cas individuel de façon personnelle suivant les besoins, et d'utiliser à bon escient toutes les armes disponibles : électrochoc, chimiothérapies, etc., d'après l'expérience. Si la psychopharmacologie continue d'évoluer, d'énormes progrès seront apportés au bénéfice des malades psychiatriques. Il ne faudrait pas, d'autre part, que le thérapeute devienne un simple pourvoyeur de pilules pour oublier, dès ce moment, la relation thérapeutique malade-médecin, et la psychothérapie sous toutes ses formes qui doit être à la base de tout traitement psychiatrique.

Sans doute la psychothérapie est-elle bien souvent insuffisante ; elle n'en demeure pas moins toujours nécessaire. Comme le souligne expressément Henry Ey : « L'essence même de la psychiatrie, sa raison d'être, l'originalité de sa position dans le cadre des sciences médicales, la spécificité de ses méthodes, c'est en effet l'acte par lequel l'esprit vient au secours de l'esprit dans une rencontre salutaire de compréhension et de restauration. »

DISCUSSION DU PREMIER RAPPORT

Psychopathologie de l'expression

L'expression, selon Littré, est « une manifestation des états psychiques par la parole, par la plume, la peinture, la musique et la mimique ». Il y a lieu de distinguer l'expression verbale (langage parlé et écrit) et l'expression plastique (mimique, dessin, peinture). Cette dernière constitue de façon particulière l'expression par l'image du monde imaginaire où se réfugie le malade et de l'angoisse qui amène les idées délirantes.

L'expression verbale :

Il y a dans le langage à la fois une information et une expression colorée d'éléments affectifs et, d'autre part, chaque mot comporte un signifiant (mot) et un signifié (concept représenté par le mot).

Au niveau du langage parlé, les troubles principaux chez le malade mental, sont le néologisme et le paralogisme. Le néologisme est un mot nouveau, signifiant et signifié, une « innovation lexicologique » tandis que le paralogisme est un mot existant dans la langue mais investi par le malade d'un sens nouveau.

Au niveau de la phrase on note entre autres :

1. L'agrammatisme, trouble de l'ordonnance de la syntaxe depuis les simples fautes de syntaxe jusqu'au style télégraphique ;

2. Le paragrammatisme fait d'expressions bizarres et de malformations verbales à partir de racines correctes, par exemple : « être à la digne êtrement », pour « avoir un comportement digne » ;

3. La schizophasie, discours de schizophrène « sorte de galimatias de mots réunis au petit bonheur en partie dépourvu de signification », après quelques tournures compréhensibles ;

4. La verbigération, « répétition anarchique de mots quelconques » en forme de discours, chez des schizophrènes catatoniques.

Piro, dans le *Sementico del linguagio schizophrenico*, distingue les degrés suivants d'altérations du langage chez le schizophrène :

1. L'augmentation du halo sémantique : extension du sens des mots, le patient englobant sous un même mot des situations et des objets divers ;
2. La distorsion sémantique avec ses deux manifestations : le néologisme et le paralogisme déjà cités ;
3. La dispersion sémantique : rentrent sous ce vocable les troubles de la phrase déjà cités, verbigération, agrammatisme, paragrammatisme, etc. ;
4. La dissolution sémantique : degré ultime de la dissociation verbale.

Le langage écrit du malade mental parallèlement au langage parlé est bourré de néographismes, nouveaux mots écrits. Chez les débiles et surtout chez les schizophrènes un texte écrit « se présente non exceptionnellement comme un dessin, avec abondance de majuscules, de caractère d'imprimerie, redoublements littéraux, soulignements, arabesques, lettres ou mots écrits au crayon de couleur. S'il est poète le patient crée de jolis néographismes ». Le malade Antoine rapporté par l'auteur, invente le néologisme Racaïcal qu'il dessine en majuscules d'imprimerie surmontées de quatre étoiles soulignées par quatre barres et qui est pour ce malade un mot-piège destiné à anéantir les corpuscules invisibles dirigés contre lui par ses persécuteurs.

L'expression plastique (mimiques, dessins, signes plastiques, « dessin-signes ») :

La mimique n'est pas négligeable dans le domaine de l'expression. Nous connaissons depuis longtemps l'hypermimie du maniaque, l'hypomimie du mélancolique, l'amimie des stuporeux et les stéréotypies mimiques chez certains persécutés. Des auteurs ont décrit, en 1902, ce que l'on a appelé la jargonomimie : le malade parle par véritables « calembours gestuels ». Par exemple, il montre ses seins pour signifier médecin (mes deux seins) ; il se serre fort les mains pour dire commissaire (comme il sert).

Pour se référer aux termes antérieurs de néologismes, paralogismes, néographismes du langage parlé et écrit, on distingue également dans l'expression mimique des néo-mimismes et des paraminismes. Le néomimisme est « un geste inusité d'apparence absurde ne répondant à aucune signification conventionnelle exprimant une conception ou un idée délirante ». Le paramimisme est un geste connu, banal mais auquel le malade donne un sens différent et personnel.

Les plus curieuses néoformations mimiques s'observent chez le délirant paranoïaque et paranoïde et elles ont pour but d'agir sur autrui, de protéger contre des persécuteurs ou de libérer d'influences néfastes. Elles deviennent des gestes constituant des moyens de défense et des procédés d'attaque ou encore un pouvoir occulte. Le malade Antoine de Bobon doit se défendre contre les « élémentaux » sorte d'invisible fait d'une masse de corpuscules vivants. L'élémental est semi-fluide et plastique. Pour se défendre, Antoine adopte un néomimisme et « arrête un influx d'élémentaux en tournant le dos à cet influx, bras ballants et paumes tournées vers l'arrière formant écran ». Il se purifie lui-même en laissant pendre encore les bras, paumes tournées vers le corps, doigts écartés pour égoutter la substance.

Dessin et peinture :

Les productions les plus intéressantes sont celles des schizophrènes. L'activité plastique comporte à la fois une valeur psychothérapeutique et un mode d'expression de la personnalité, donc un moyen d'investigation pour le psychiatre. Ici se pose le problème si complexe de savoir s'il existe un art psychopathologique. Bonon n'y croit pas puisqu'une définition satisfaisante de l'art reste encore à trouver. En discussion, Ferdière s'oppose lui aussi à l'art psychopathologique. Pour lui il n'y a que de l'art et des gens qui s'expriment dans l'art. Si l'artiste est malade alors la forme d'expression sera teintée d'une coloration morbide. De plus les travaux des malades n'ont pas tous une signification pathologique.

« La fréquence de certains objets à fonction symbolique et de certains thèmes mérite attention de même que la répétition de certaines formes

manifestement privilégiées dans la production d'un même patient. »

Les propos de Ferdière sur l'influence de la schizophrénie dans la production artistique d'un patient ont retenu notre attention. Quatre éventualités demeurent :

1. La maladie peut ne pas affecter la production de l'artiste, si elle survient alors que celui-ci est en pleine effervescence de production artistique ;
2. Elle peut exercer une stimulation non spécifique en ce sens qu'elle va augmenter la production artistique sans lui prêter un caractère particulier ;
3. La psychose inspire et modifie le contenu et la forme de l'œuvre ;
4. La psychose peut amener une désorganisation de la production artistique. Il souligne, de plus, que la névrose tendra vers une production continue et intensive dans un effort constant pour lutter contre l'angoisse.

* * *

Pour reprendre un vocabulaire maintenant familier, nous pouvons parler ici de néomorphisme et de paramorphisme. Le premier terme s'applique à une forme « insolite en soi, incompréhensible d'emblée, insensée à nos yeux ». Le second terme désignera une forme en soi banale, qui nous paraît compréhensible mais aux yeux de l'auteur reçoit une signification particulière, différente de conventions habituelles.

Nombre de néomorphismes se retrouvent dans les œuvres de schizophrènes tel ce cas de Bobon, débile schizophrène, dessinant de façon stéréotypée à des centaines d'exemplaires, un monstre appelé « Rhinauser' hose ». D'autres malades dessinent des formes abstraites. Une patiente dessinait des cercles noirs doublés de rouge. Un malade de Baruk produisait une image abstraite stéréotypée constituant simultanément un « homme — femme — poisson — phénix — soleil ».

Dans les paramorphismes, les brouettes de Dali aux branches à cornes de rhinocéros, les « pommes — seins », l' « œil-poisson » sont autant d'exemples intéressants, de formes connues revêtant un sens spécial.

Nous terminerons ce résumé et ces commentaires du volumineux rapport de Bobon en mentionnant deux modalités d'expression plastique : les signes plastiques et les dessins-signes.

Les signes plastiques sont des signes de langage, lettres, notes de musique, chiffres, etc., qui prennent l'allure d'un véritable dessin. Ils peuvent conserver ou non leur valeur habituelle de signes. Il s'agit d'un signe connu qui acquiert soudainement une valeur plastique.

À l'inverse, le dessin-signe est un dessin nouveau qui, aux yeux du patient, acquiert un sens symbolique linguistique ou littéral. Nous illustrerons par deux exemples du rapport (figures 1 et 2).

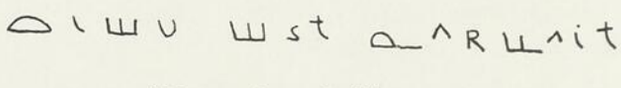
* * *

Les facteurs fondamentaux d'aliénation de l'expression sont l'autisme, détachement du réel et insuffisance de contact vital, le jeu, véritable tendance ludique à l'origine de certaines néologies et le délire, substitution « d'un imaginaire subjectif ou réel objectif ».

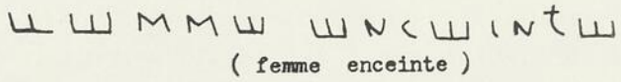
DISCUSSION DU SECOND RAPPORT

Critique des tests d'orientation professionnelle et des services psycho-médico-sociaux

S'il fut un temps où la nécessité faisait d'un individu un cultivateur ou un artisan sans qu'il ait à faire un choix, la révolution industrielle posa



(Dieu est parfait)



(femme enceinte)

Figure 1. — Cette figure illustre le cas de Prosper, qui veut rétablir sur terre l'œuvre de Dieu, d'où la langue déologique écrite par la malade.

Figure 2. — Cette figure illustre dans l'idée du patient délirant de Bobon, l'alliance ou le mariage parfait de l'homme et de la femme « dans le fil à plomb de Dieu ».

la nécessité d'une orientation professionnelle réfléchie, intentionnelle. La constatation d'accidents de travail et leur fréquence firent rechercher l'adaptabilité de tel ou tel homme à certaines formes de travail et, par conséquent, l'équilibre entre l'homme et le travail. De plus, le travail à accomplir devient le résultat d'une action collective et l'ouvrier y trouve une fierté de groupe plutôt qu'une satisfaction personnelle ; il est beaucoup moins question de la qualité personnelle de l'œuvre que de rendement, de production.

La nécessité de l'orientation professionnelle étant posée, voyons les deux éléments connus qui serviront à cette orientation soit l'enfant dont l'étude du passé et du présent peut, jusqu'à un certain point, valider le pronostic d'avenir, soit le métier ou mieux le groupe de métier que l'on doit envisager pour ce dernier. Mais aujourd'hui, en raison des fluctuations des marchés et de l'automation, les aspects internes, c'est-à-dire techniques d'un métier peuvent se modifier, encore plus ses aspects économiques et politiques, ce qui est apte à modifier l'intérêt pour tel ou tel poste et aussi la validité d'une étude même récente.

En règle générale, c'est vers la puberté que l'enfant est orienté, aussi faut-il rechercher par les tests appropriés des aptitudes ou, mieux, des dispositions congénitales à un mode d'action, plutôt que des capacités actuelles ; car, le développement du sujet terminé, les capacités pour une tâche donnée ne seront plus les mêmes, l'aptitude est alors vue comme le substrat d'une capacité.

L'auteur a défini le test et a analysé ses diverses composantes telles que : situation expérimentale standardisée et comparaison statistique du comportement ; puis il a bien précisé que le test doit être considéré comme un outil expérimental fidèle, sensible, valide et étalonné.

Selon ce que l'on désire apprécier, on doit distinguer les tests d'aptitude et d'intelligence, en second lieu les tests de connaissance dans un domaine précis et, enfin, les tests de personnalité. Les tests d'intelligence plus spécialement ont une certaine forme de relativité et les résultats varient effectivement avec l'âge, le milieu de culture et le milieu social, l'éducation, l'entraînement et dans une certaine mesure le sexe aussi.

L'analyse factorielle a permis d'établir la corrélation entre divers tests d'intelligence et de les réduire à un système de variables moins nombreuses : les facteurs. Les tests dépendent de trois sortes de facteurs qui déterminent la positivité des corrélations, soit le facteur général ou facteur « G », des facteurs de groupes qui relient entre eux certains tests et enfin des facteurs spécifiques, facteurs « S » de la série verbale (V), numérique (N), etc.

Les tests de personnalité, par contre, ont pu être classifiés par des caractéristiques formelles plus que profondes ; cette classification distingue premièrement des questionnaires qui peuvent apporter des résultats effectifs pour des tranches de population étudiées et définies au préalable. L'avantage pratique de ces questionnaires est d'obtenir dans un laps de temps limité des indications suffisantes et précieuses lors d'examens de groupes en vue de la sélection professionnelle.

Deuxièmement, il y a des tests objectifs de personnalité aux résultats appréciables numériquement et se prêtant à des comparaisons statistiques ; ces derniers tests se proposent des buts limités (par exemple, tendances extroversion — introversion) et ils empiètent par certains aspects sur les tests de performance et par d'autres aspects sur les tests projectifs.

Ceux-ci forment le troisième groupe de la classification des tests de personnalité et ils sont les plus difficiles à définir. Il revient à l'habileté du psychologue d'inciter en quelque sorte la personnalité de l'individu à se manifester dans des conditions expérimentales ou artificielles. On doit distinguer la projection spéculaire (projection du moi réel), la projection optative (projection du moi idéal), la projection cathartique (projection du moi répudié) et la projection complémentaire (projection du moi justificatif).

Les réponses recueillies lors de l'épreuve sont variables, nombreuses et individualisées ; elles constituent un obstacle important à l'obtention d'un résultat statistique. On peut toujours continuer des familles de réponses, les catégoriser

mais il s'agit alors d'une traduction ce qui peut équivaloir à une trahison. Bleuler affirmait que, dans ce genre d'épreuve, « pour juger d'une seule réponse, pour apprécier l'interprétation dans son ensemble, il faut de l'intuition et non seulement des calculs ».

L'auteur termine en disant avec justesse que « le conseil d'orientation professionnelle peut devenir un acte thérapeutique » ; il est utile immédiatement par le climat de confiance qu'il fait naître et l'anxiété qu'il écarte ; il n'oblige en rien puisque son obligation est « un peu comparable à l'examen médical prénuptial qui, peut-on dire sans trop d'exagération, précise tout mais n'interdit rien ».

Principes et fonctionnement des Services psycho-médico-sociaux :

L'orientation professionnelle à horizon trop limité a évolué selon trois grandes étapes. Née tout d'abord de préoccupations socio-pédagogiques et employant des techniques rudimentaires en vue d'aider au placement des apprentis, elle s'est mieux organisée à partir de 1936 et son extension alla de pair avec l'apparition de méthodes de psychologie appliquée. Ceci annonçait pour 1947 la troisième étape de la plus grande spécialisation où apparaissent la notion de tutelle, de guidance, ainsi que la création par l'État des Centres psycho-médico-sociaux.

À la notion statique d'aptitude s'est substituée une conception essentiellement dynamique qui tient compte de l'évolution constante des occupations professionnelles et de la nécessité, pour l'individu, d'une certaine polyvalence professionnelle.

Aussi la caractéristique fondamentale des centres P.M.S. est de rendre complémentaire les interventions de la psychologie scolaire, de l'orientation scolaire et professionnelle. Ceux-ci poursuivent leur action dans le temps et guident psychologiquement le sujet spécialement au cours de sa scolarité secondaire. À cet effet, on emploie le mot « *guidance* » qui peut s'entendre comme le processus par lequel on aide un individu dans ses propres efforts pour découvrir et développer ses potentiels à la fois de bonheur personnel et d'utilité sociale ; cela équivaut au *counseling*. La *guidance* qui n'était qu'épisodique dans les anciens services d orientation professionnelle, devient continue dans le système des centres P.M.S. dont l'action n'est liée ni à une école ni a un organisme économique. Il est intéressant de noter que participent à cette action le médecin, le psychologue, l'assistant social et les éducateurs.

CONDITIONNEMENT ET NÉVROSES

Sous ce titre, Rigal, de Bordeaux, offre quelques considérations intéressantes sur le mécanisme de formation de certains symptômes névrotiques. Ainsi tel sauteur en parachute qui éprouve une angoisse vitale à une difficulté lors d'un saut particulier, ressentira lors de chaque saut ultérieur des signes dystoniques avec renforcement du conditionnement. Le même phénomène se retrouve dans les névroses postamibiennes où les lipothymies ont une valeur conditionnante.

Plusieurs dérèglements sexuels sont la résultante d'un conditionnement au cours de l'initiation sexuelle. On peut aussi retrouver plus souvent qu'on ne le croit des expériences de conditionnement. Le nourrisson se laisse conditionner. L'éducation est une succession de conditionnements. Il est de même pour le sommeil. Des malades se réveillent à une même heure suivant un cycle conditionné.

La thérapeutique, d'autre part, pourra être affaire de déconditionnement. La narco-analyse peut faire revivre au patient un trauma dans une atmosphère reposante due à la médication. Les éléments en jeu sont alors l'atmosphère de confiance, la sécurisation de la présence du médecin et de ce fait, le souvenir de la situation affective traumatisante associé à un éprouvé inverse. Cela est du déconditionnement. Cette théorie a l'avantage de permettre un rapprochement entre la psychanalyse et la neurophysiologie.

PSYCHOSES POSTPUERPÉRALES

À propos du psychoses postpuerpérales, le professeur Fromenty, de Tours, rapporte une statisti-

que de 57 cas sur 3 000 grossesses en dix ans. Quelles que soient les théories étiologiques, la guérison de ces états est beaucoup plus rapide depuis l'avènement des thérapeutiques modernes. Le chiffre de 80 pour cent de guérisons chez Fromenty offre une comparaison intéressante avec celui de 50 pour cent dont fait mention le célèbre rapport de Sivadon en 1930. La différence entre les deux statistiques réside dans l'amélioration des thérapeutiques.

Il y a 30 ans, a précisé Cossa, ce problème était très complexe. La nécessité d'une équilibration ionique s'impose, selon lui. Quant à l'idée de maintenir le bébé dans les bras de la mère pour l'équilibre affectif de cette dernière, nous partageons personnellement l'opinion de ceux qui s'y opposent pour le bien de l'enfant.

PRINCIPES MODERNES DE L'ASSISTANCE PSYCHIATRIQUE

Cette communication de Sivadon offre un réel intérêt pour nous de la province de Québec, en raison de l'importance apportée à la chose psychiatrique depuis la parution du livre de Pagé d'abord, et les recommandations du rapport Bédard, par la suite.

Depuis 10 ans Sivadon s'efforce d'organiser un hôpital psychiatrique prototype au centre Laverrière en banlieue de Paris. Il s'agit d'une cité résidentielle psychiatrique privée, financée par une mutuelle de professeurs à tous les niveaux et comportant tous les Services modernes d'assistance psychiatrique, de postcure et de réhabilitation. C'est, en quelque sorte, la concrétisation idéaliste des principes proposés par l'O.M.S.

Si l'on se refère à de tels principes, l'hospitalisation d'un malade mental doit être courte, si elle est nécessaire. Dans la mesure du possible, l'on vise à garder le sujet en contact avec son entourage, dans sa famille, à son travail. Les hôpitaux de nuit permettent de telles conditions.

Si l'hospitalisation du patient a été inévitable, lors de sa libération, l'accent sera mis sur les soins de postcure et de réhabilitation assurés par les foyers de postcure, les clubs thérapeutiques, les cliniques externes et les ateliers protégés. Et comme il n'y a rien de nouveau sous les soleil, il est clair que les problèmes majeurs des hôpitaux psychiatriques sont les mêmes chez nos voisins d'outre-atlantique, et, là-bas comme ici, les fous crient au secours et les psychiatres, davantage peut-être.

Jules LAMBERT
et Normand PLANTE

BIBLIOGRAPHIE

1. BOBON, J., Psychopathologie de l'expression, *Masson & Cie*, 1962.
2. EY, H., Manuel de psychiatrie, *Masson & Cie*, Paris, 1960.
3. FERDIÈRE, G., Le dessinateur schizophrène, *Évol. psych.*, p. 215, 1951.
4. PÉCHAUX, R., Étude critique des tests en orientation professionnelle, *Masson & Cie*, 1962.
5. PICHOT, P., Les tests mentaux P.V.F., 1954.
6. PIRO, S., Semantico del languegio schizophrenico, *Acta Neurologica, Policlinico*, Napoli, 1958.
7. PIRO, S., La dissociation sémantique, *Ass. méd. psychol.*, **118** : 407, 1960.
8. TORDEUR, M. W. G., Principes et fonctionnement des Services psycho-médico-sociaux, *Masson & Cie*, 1962.
9. Communications au 60e Congrès des psychiatres et neurologues de langue française, Anvers, 9-14 juillet, 1962.

NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

GOUTTES CÉFRACYCLINE

Charles E. Frosst & Co.

Description. Une suspension de tétracycline, en milieu tamponné, pour l'administration orale. Chaque cm^3 des gouttes Céfracycline contient de la tétracycline équivalent à 100 mg de chlorhydrate de tétracycline (environ cinq mg par goutte).

Indications. Traitement, *per os*, des infections des enfants, causées par les organismes sensibles à la tétracycline.

Posologie. Huit mg par jour, par livre de poids, soit pour un bébé de dix livres : 20 mg (quatre gouttes, quatre fois par jour) et pour un bébé de 20 livres : 40 mg (huit gouttes, quatre fois par jour).

Présentation. Flacons de dix cm^3, munis d'un compte-gouttes de précision, gradué à 4 et à 8 gouttes. Les flacons empaquetés dans un cartonnage uni, avec un manchon amovible pour faciliter l'étiquetage lors de l'exécution de l'ordonnance.

PÉNICILLINE G SODIQUE

Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal

Indication. Toutes les infections à micro-organismes pénicillino-sensibles et particulièrement les cas exigeant une pénicillinémie initiale élevée.

Contre-indications. Allergie à la pénicilline ; infections dues aux staphylocoques pénicillino-résistants.

Posologie. (Injection intramusculaire ou intra musculaire ou intraveineuse et usage local). La posologie et la durée du traitement dépendent entièrement de la nature et de la gravité de la maladie et de la réponse clinique.

Présentation : Sous forme de poudre en fioles stériles bouchées au caoutchouc et scellées hermétiquement.

N° 991 — 1 million d'U. I. de pénicilline G sodique par fiole.

N° 992 — 5 millions d'U. I. de pénicilline G sodique par fiole.

N° 993 — 10 millions d'U. I. de pénicilline G sodique par fiole.

BÉTADINE

The British Drug Houses (Canada) Ltd.

Description. Bétadine est un nouvel antiseptique de la famille de la povidone-iode (complexe polyvinyl-pyrrolidone-iode, ou PVP-I.

Propriétés. Bétadine retient toute l'action unique et sélectrice microbicide de l'iode mais n'a aucune des caractéristiques indésirables de l'iode et propres à cette substance.

Présentation. Solution Bétadine pour la préparation de la peau avant la chirurgie (médecine opératoire) et le traitement, en cas d'urgence, des blessures et des brûlures.

Friction Bétadine, chirurgicale, pour le lavage et la friction avant et après l'opération.

NIRITOL

J.-M. Marsan & Compagnie Limitée

Composition. Chaque marsule contient 30 mg de tétranitrate de pentaérythritol tétranitrate.

Durée d'action. Chaque marsule de Niritol libère successivement dans l'organisme 30 mg de tétranitrate de pentaérythritol en trois doses égales de dix mg chacune. L'effet thérapeutique du Niritol dure approximativement 12 heures.

Indications. Combat efficacement les attaques d'angine de poitrine, les troubles de la circulation coronarienne, les manifestations douloureuses, cardiaques et précordiales.

Posologie. Une marsule avant le petit déjeuner, une autre 12 heures plus tard.

Contre-indication. Glaucome.

Présentation. Flacons de 50, 100, 500, et 1 000 marsules.