LAVAL MÉDICAL

VOL. 31 N° 4 AVRIL 1961

COMMUNICATIONS

DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU CANCER DU POUMON*

par

Joffre-A. GRAVEL, F.R.C.S. (C)., M.S., F.A.C.S.

et

Jean-Louis BONENFANT, F.R.C.P. (C)

de l'Hôtel-Dieu de Québec

Le cancer du poumon qui était une maladie rare il y a cinquante ans, est maintenant le cancer le plus fréquent chez l'homme. En 1956 aux États-Unis, il fut responsable de 29 000 morts dont 25 000 hommes.

Il n'entre pas dans le cadre de ce travail de discuter cette augmentation réelle et non apparente, ni non plus d'exposer les diverses théories sur l'étiologie du cancer bronchogénique.

Mentionnons toutefois qu'à la conférence internationale tenue à Louvain en 1952, on en vint à la conclusion qu'il existait une association entre la cigarette et le cancer du poumon.

Le premier succès d'une exérèse chirurgicale pour le cancer du poumon fut rapporté dans la littérature américaine en 1933 par Graham et Singer. Le malade était lui-même un médecin de 48 ans. Il ressen-

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 15 décembre 1960.

tait de la toux, de la fièvre et de la douleur depuis sept mois. Vingt-cinq ans après cette opération le malade vivait encore et sa santé était bonne. En passant il est très intéressant de noter, pour ceux qui s'intéressent à la chimiothérapie du cancer, que ce monsieur fit un empyème postopératoire. L'ironie voulut que, pendant ce temps, le chirurgien qui l'avait opéré décédât d'un cancer du poumon.

Le premier cas de cancer du poumon opéré fut donc un succès, et un succès reconnu de par le monde.

Il y aura bientôt 30 ans de cet événement historique. Combien la technique chirurgicale et les soins pré-opératoires et postopératoires se sont améliorés depuis. Et pourtant, n'est-il pas devenu courant de dire, dans certains milieux médicaux, que la chirurgie du cancer du poumon ne vaut pas la peine d'être subie ?

Comment ont été les résultats depuis ce premier succès du docteur Graham ?

Possiblement meilleurs qu'on ne le croit. Les cas de cancers inopérables qui furent soumis à la chirurgie influencèrent mal l'attitude chirurgicale. Des statistiques récentes et fiables montrent que de tous les malades admis à l'hôpital avec un diagnostic de cancer du poumon, seulement cinq à dix pour cent d'entre eux seront en vie après cinq ans. Mais de ceux qui subiront une résection, 25 pour cent seront en vie après cinq ans. Et chez les sujets atteints de néoplasies périphériques dont le diamètre n'excède pas un ou deux cm, la survie après cinq ans peut se rapprocher de 70 pour cent.

Deux méthodes d'améliorer le taux de survie après cinq ans chez les cancéreux pulmonaires se présentent donc à l'esprit du chirurgien :

1. Un diagnostic plus précoce afin que la plupart des malades soient opérés alors que la tumeur est apparemment limitée au poumon ;

2. Une attitude plus radicale envers l'exérèse chirurgicale dans l'espoir d'enlever tout tissu cancéreux.

Ce travail ne portera que sur la première méthode, c'est-à-dire le diagnostic précoce du cancer du poumon.

Dans le diagnostic du cancer du poumon, il existe trois périodes de temps plus ou moins bien délimitées.

1. *La première période :*

Le malade ressent les premiers symptômes mais ne consulte pas son médecin.

2. *La deuxième période :*

Le malade consulte son médecin qui le traite symptomatiquement.

Ces deux périodes qui souvent se confondent plus ou moins sont encore d'une durée de six à huit mois aux États-Unis et en Angleterre. Dans notre milieu elles semblent varier de huit à douze mois, en général.

3. *La troisième période :*

Le malade est référé à l'hôpital pour diagnostic et traitement.

L'ensemble du traitement devrait viser à raccourcir ces périodes. La première période appartient aux organismes de vulgarisation, et la Société canadienne du cancer fait un travail excellent dans ce sens.

La deuxième période appartient à tous les médecins qui doivent, devant l'incidence croissante du cancer du poumon, s'armer de principes qui dicteront leur conduite. Citons-en quelques-uns :

Tout patient adulte se plaignant de son thorax sans cause visible, devrait être considéré comme ayant potentiellement un cancer pulmonaire. Ajoutons que tout adulte présentant un foyer de pneumonite ou de pleurésie sans cause visible doit être considéré comme atteint d'un cancer pulmonaire, jusqu'à preuve du contraire.

Au cours des derniers mois, nous avons eu l'occasion d'opérer trois malades atteints de cancers pulmonaires peu ou modérément avancés. Nous en rapporterons les histoires cliniques et discuterons de leurs radiographies. Nous verrons que dans bien des cas il existe une histoire assez caractéristique du cancer du poumon au début. Chacun pourra juger de l'importance des radiographies pulmonaires annuelles ou encore mieux semi-annuelles.

Premier cas : Monsieur L., 57 ans

Raison de consultation :

Le patient est référé par son médecin, en juin 1959, à cause d'un état postgrippal languissant, d'une toux persistante, et d'une radiographie pulmonaire anormale.

Histoire :

L'histoire est sans particularité jusqu'à janvier 1959. Il s'agit d'un fumeur modéré (moins d'un paquet par jour). En janvier, il fit une mauvaise grippe et il tousse depuis. Il y a une semaine il présenta un point de côté à la base droite. Depuis janvier il n'a pu reprendre son état de santé normal.

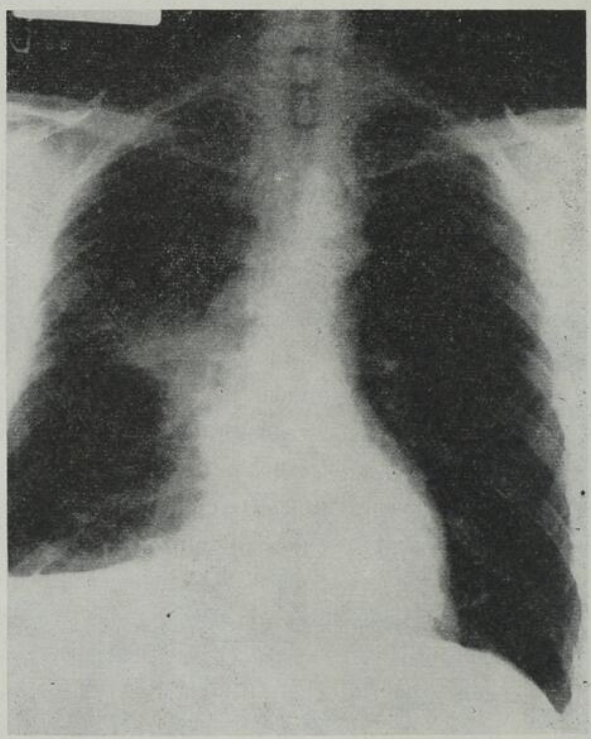


Figure 1. — Radiographie pulmonaire (premier cas). Noter le triangle d'opacité à la base antérieure du lobe supérieur droit, et l'épanchement pleural à la base droite.

Examen :

Le patient jouit d'un bon état général. Il ne présente rien de particulier si ce n'est une matité et une diminution de la respiration à la base droite. Il est admis à l'hôpital. Son cliché d'admission (figure 1) est interprété comme suit :

Il existe un triangle d'opacité à la base antérieure du lobe supérieur droit. Présence d'un épanchement pleural à la base droite. Congestion pulmonaire avec réaction pleurale. Il peut s'agir d'une lésion néoplasique avec métastases pleurales.

Le *patch test* est positif.

Une ponction pleurale rapporte 20 cm^3 de liquide sérosanguinolent, dont la bactériologie et la cytologie sont négatives.

La sédimentation est à 67,5 mm.

La bronchoscopie est normale.

Une nouvelle radiographie neuf jours après la première ne montre pas de changement.

Une urographie intraveineuse est normale.

L'étude planigraphique du malade (figure 2) met en évidence un foyer d'atélectasie ou de consolidation au segment antérieur du lobe supérieur droit. Il s'agit en grande partie d'une bande d'opacité triangulaire absolue, s'étendant de la plèvre pariétale antérieure à une large base hilaire et médiastinale. Aucune image cavitaire n'est visible. La bronche lobaire est visualisée, mais non la segmentaire antérieure.

Un lipiodolage sélectif du lobe supérieur droit est fait, en voici le rapport : « Toutes les bronches segmentaires sont bien opacifiées et perméables. On note une déformation extrinsèque probablement d'origine tumorale sur le côté droit de la trachée et sur la surface inférieure de la bronche lobaire supérieure. »

Impression. Tumeur pleuro-pulmonaire extrabronchique probable. Après discussion avec les radiologistes, il semble bien qu'une thoracotomie exploratrice soit indiquée.

La même journée le malade est libéré de l'hôpital avec avis de revenir dans trois semaines pour une radiographie pulmonaire et une sédimentation de contrôle.

Trois semaines plus tard le malade se présente pour ces examens.

La sédimentation est tombée à 26 mm.

Le rapport d'une nouvelle radiographie (figure 3) se lit comme suit : « L'opacité pulmonaire de forme triangulaire décrite au hile droit est encore visible. Elle a cependant diminué de volume. »

Le malade se sent un peu mieux. Le docteur G. Saulnier à qui le malade avait été référé recommande une thoracotomie exploratrice malgré l'amélioration apparente. Quant à nous, nous devons l'admettre, nous sommes hésitants mais le malade lui-même nous force la main en disant qu'il ne veut pas tolérer de doute dans notre esprit.

Une thoracotomie droite est pratiquée. Voici un extrait du protocole opératoire : « L'inspection de l'intérieur du thorax révèle un

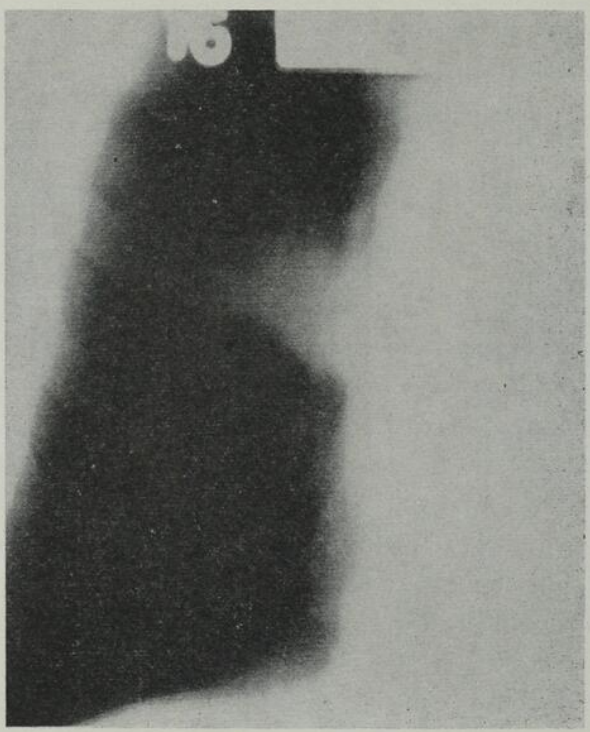


Figure 2. — Étude planigraphique (premier cas).

épaisissement pleural fibreux avec un peu de liquide, un accollement des lobes par ce qui semble être un processus récent et, dans le segment antérieur du lobe supérieur, un épaississement, témoin d'une pneumonite. Quelques ganglions sont prélevés au hile et une résection cunéiforme est pratiquée au segment antérieur pour examen histo-pathologique. Au moment où nous tranchons ce coin de poumon il s'écoule du pus. L'exa-

men histo-pathologique révèle qu'il ne s'agit en effet que d'un foyer de pneumonite. Et à ce moment nous avons été tentés de refermer. Toutefois nous décidons de pousser plus loin la dissection. Toutes les structures sont isolées. Nous pouvons palper à travers les tissus un léger épaisissement à la division de la bronche segmentaire antérieure. Nous parvenons à disséquer suffisamment pour isoler cette région.

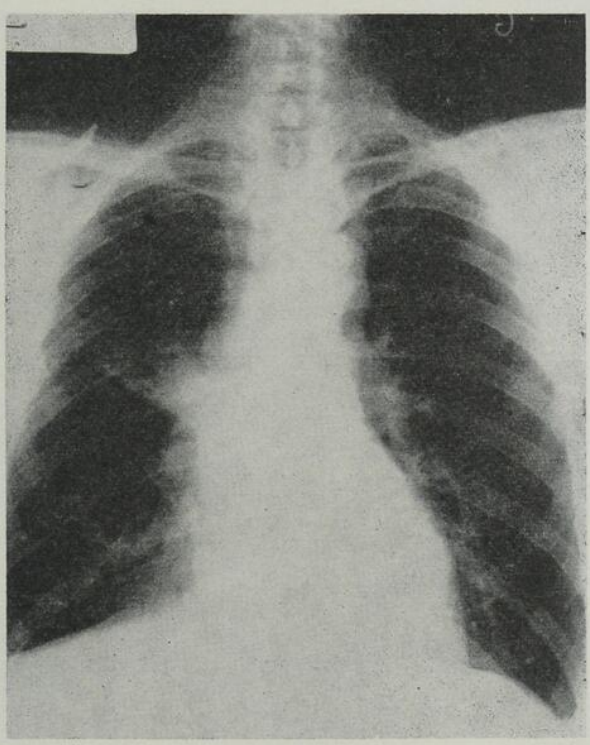


Figure 3. — Radiographie pulmonaire de contrôle (premier cas). Noter la persistance de l'opacité triangulaire du hile droit.

« Nous y trouvons un petit ganglion dur, il est sectionné et semble bien néoplasique. L'examen par congélation révèle qu'il s'agit d'un épithélioma bronchique. Nous procédons à la lobectomie supérieure et moyenne droite, le lobe inférieur semblant normal. Nous ne trouvons aucun autre envahissement ganglionnaire. »

Les suites opératoires furent normales.

Une radiographie récente ne démontre pas de récidive (figure 4). L'examen de la pièce révèle dans la bronche segmentaire antérieure, à deux mm de son origine, une tuméfaction d'environ 1,0×0,5 cm. Vers la périphérie la bronche contient une substance épaisse et blanchâtre. Le parenchyme est ferme et donne, à la pression, une substance crémeuse. La tumeur ci-haut décrite consiste en un épithélioma pavimenteux stra-

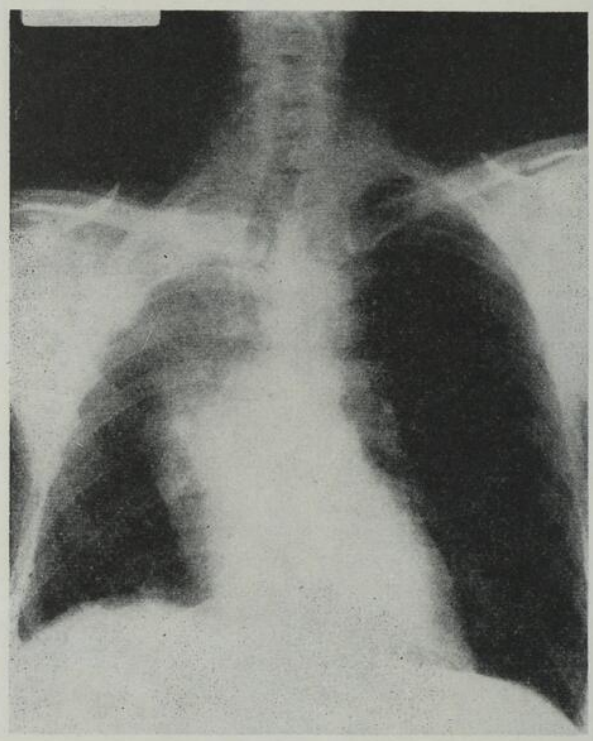


Figure 4. — Radiographie récente (premier cas).

tifié qui infiltre la paroi bronchique et s'étend un peu dans le tissu pulmonaire de voisinage. Le tissu pulmonaire présente un infiltrat inflammatoire chronique. Cinq ganglions sur 16 sont envahis par la tumeur.

Commentaires et discussions :

Ce malade prit six mois avant de se rendre à la thoracotomie. Peut-être en aurait-il pris davantage s'il n'avait manifesté le désir de dissiper

tout doute dans nos esprits. Ce cas illustre bien l'importance des radiographies pulmonaires. Une tumeur qui pousse à l'intérieur d'une bronche segmentaire finit par l'obstruer, et à ce moment il se développe un foyer de pneumonite de l'autre côté de l'obstruction. Les antibiotiques peuvent faire régresser ce foyer, ce qui constitue en soi un danger de manquer le diagnostic.

En somme tout foyer de pneumonite qui ne disparaît pas définitivement après quelques semaines de traitement approprié, doit être considéré comme dû à un cancer intrabronchique jusqu'à preuve du contraire.

La bronchoscopie négative ne doit pas exclure la possibilité d'une néoplasie devant une histoire telle de pneumonite récidivante. Nous n'avons pas parlé d'amaigrissement, parce que les symptômes terminaux ou avancés du cancer ne nous intéressent pas dans ce travail.

Ce qu'il y a de plus caractéristique dans l'histoire de ce malade, c'est qu'il ne se remet pas d'une simple grippe. Lorsqu'il croit aller mieux, un autre épisode grippal survient. Ces grippes récidivantes doivent être considérées comme très suspectes.

Nous avons failli refermer ce malade sans trouver son cancer. Cette pensée nous fait frémir, mais nous a convaincu de l'importance d'une dissection minutieuse, qui en l'occurrence dura près de deux heures avant que nous ne trouvions la lésion.

Deuxième cas : Monsieur L., 34 ans

Raison de consultation :

Ce patient est référé, en mars 1960 au docteur M. Thibeault, du département de radiothérapie pour traitement d'un cancer du poumon diagnostiqué cliniquement et radiologiquement à l'extérieur, comme *oat cell.*

Histoire :

Le sujet, fume beaucoup depuis 20 ans. Depuis novembre 1959, il se plaint de grippes à répétition avec température, toux et expectorations. En même temps que ses grippes il présente des points de côtés.

Depuis 15 jours ces points ne le quittent pas. Il n'a jamais craché de sang. Dernièrement il présente de la dyspnée et de l'anorexie.

Examen physique :

L'état général est bon et l'examen ne révèle rien de particulier. La sédimentation est à 63 mm.

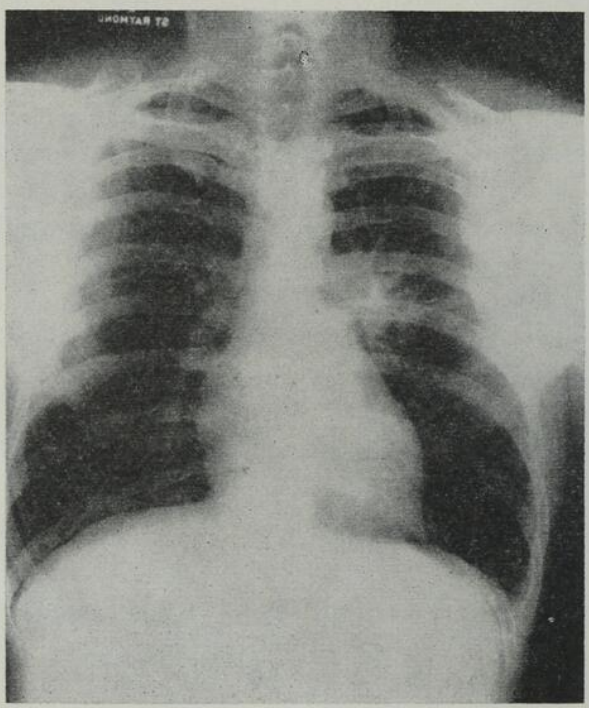


Figure 5. — Radiographie pulmonaire prise en décembre (deuxième cas). A noter une image un peu anormale au hile gauche.

Les radiographies apportées par le malade montrent, en décembre (figure 5), une image un peu anormale au hile gauche et, en janvier (figure 6) une légère augmentation de cette image.

La bronchoscopie ne révèle aucun processus tumoral. Il existe toutefois à gauche beaucoup de sécrétions adhérentes. Une biopsie est pratiquée à la carène secondaire après aspiration. La cytologie des

sécrétions prélevées démontre la présence de trois cellules néoplasiques. La biopsie bronchique est négative.

Une nouvelle radiographie, en mars, soit trois mois après le début, montre une image de pneumonite obstructive au lobe supérieur gauche (figure 7).

Une thoracotomie est décidée.

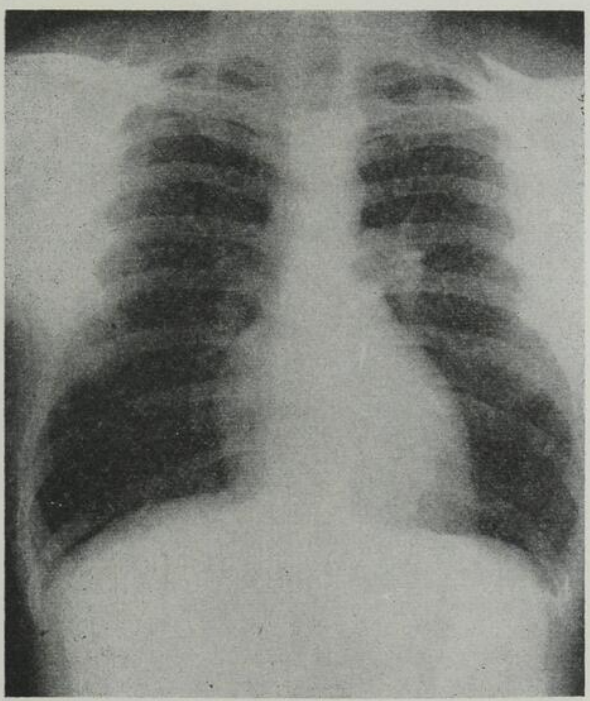


Figure 6. — Radiographie pulmonaire prise en janvier (deuxième cas). A noter une légère accentuation de l'image précédente.

Nous trouvons à l'intérieur du thorax une masse dans le lobe supérieur. Plusieurs ganglions sont prélevés autour de la bronche, mais ils ne semblent pas pathologiques. Le tissu pulmonaire est sectionné, il s'en écoule du pus. Bien que nous hésitions entre le diagnostic de pneumonite et celui de cancer, nous décidons de procéder à une lobectomie supérieure gauche.

Dans ce lobe enlevé le pathologiste confirme la présence d'une néoplasie. Parce que nous avons l'impression que ce cas est plus avancé que le précédent, nous procédons à une pneumonectomie ainsi qu'à une dissection radicale du médiastin.

Les suites opératoires furent normales. Le rapport de l'examen histo-pathologique se lit comme suit :

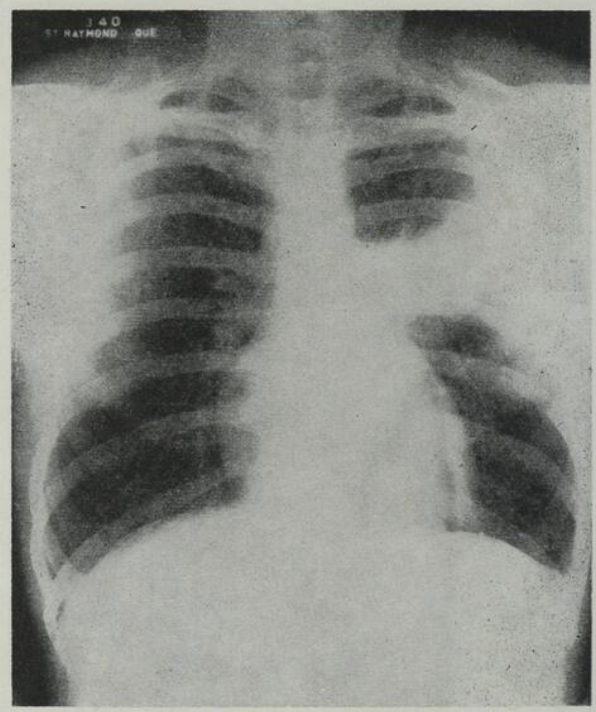


Figure 7. — Radiographie pulmonaire de trois mois montrant une pneumonite obstructive au lobe supérieur gauche (deuxième cas).

« Le segment antérieur du lobe supérieur contient un nodule de consistance mollasse et de quatre cm de diamètre. Dans la bronche segmentaire antérieure, immédiatement après sa division, la muqueuse bronchique est ulcérée sur une distance de un cm, et à ce niveau la paroi est modérément épaissie. La pression fait soudre du nodule décrit ci-haut un liquide purulent.

« L'ulcération décrite ci-haut est de nature néoplasique. La muqueuse à ce niveau est détruite par un épithélioma pavimenteux stratifié.

« Le néoplasme est généralement superficiel, mais sur l'un des deux prélèvements il infiltre toute la paroi bronchique, et on retrouve quelques boyaux dans le tissu scléreux juxtabronchique. Il existe un exsudat purulent.

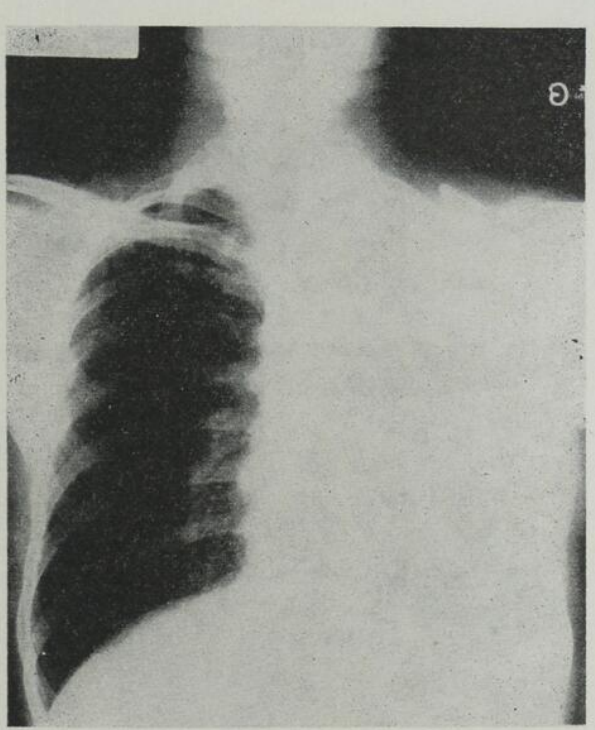


Figure 8. — Radiographie pulmonaire récente (deuxième cas).

« Un des ganglions prélevés à la région paratrachéale contient un nodule métastatique de quatre mm. »

Vu l'envahissement ganglionnaire, il est décidé de soumettre le patient à un traitement par cobalthérapie.

Trois semaines après sa libération de l'hôpital il reçoit, comme malade externe, 5000 r au médiastin.

Actuellement, le patient se porte bien (figure 8).

Commentaires et discussion :

Ce malade eut une radiographie très tôt dans le cours de sa maladie, mais ce qui est incroyable c'est qu'un diagnostic histo-pathologique de carcinome *oat cell* fut porté après inspection de la radiographie. De plus, comme séquelle logique on portait aussi un diagnostic d'inopérabilité, et ce jeune homme de 34 ans se voyait condamné à n'avoir comme traitement que la palliation offerte par le cobalt. Grâce à la bonne entente qui existe avec notre département de radiothérapie, ce malade put recevoir un traitement que nous croyons plus riche en chance de survie.

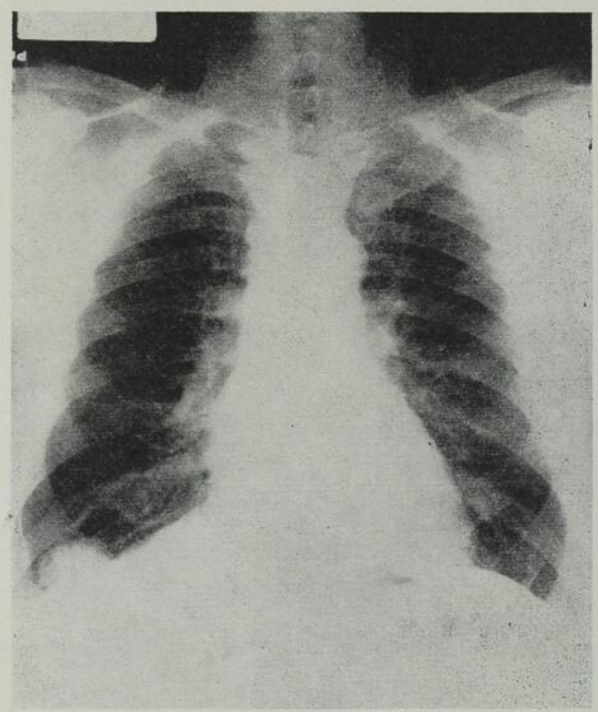


Figure 9. — Radiographie pulmonaire montrant un nodule arrondi dans le lobe inférieur droit (troisième cas).

Troisième cas : Monsieur W., âgé de 55 ans

Raison de consultation :

Une radiographie pulmonaire prise à l'usine a révélé la présence d'un nodule dans le lobe inférieur droit.

Histoire :

L'histoire est sans particularité. Il s'agit d'un fumeur moyen.

Les radiographies (figures 9 et 10) révèlent la présence d'un nodule arrondi de 4,0×2,5 cm dans le lobe inférieur droit. Il peut donc s'agir d'une lésion néoplasique primitive ou secondaire ou, encore, d'une séquestration intrapulmonaire.

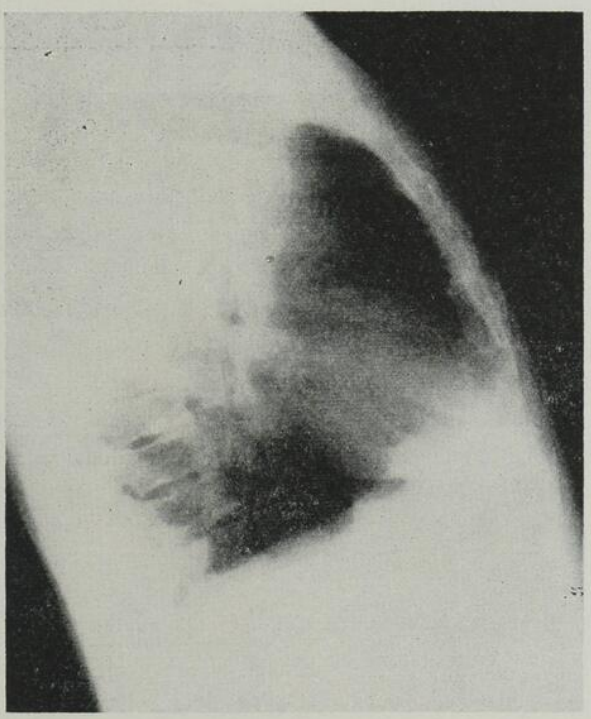


Figure 10. — Radiographie en position latérale (troisième cas).

Ce patient nous est référé par son médecin pour une thoracotomie.

A l'opération, nous trouvons en périphérie du lobe inférieur une masse un peu plus grosse qu'un œuf et très dure.

Un prélèvement est fait pour examen extemporané.

Il s'agit d'un épithélioma pavimenteux stratifié compatible avec un point de départ broncho-pulmonaire.

Comme aucun ganglion ne semble envahi et que la lésion est très périphérique nous nous contentons d'une lobectomie inférieure droite.

Les suites opératoires furent normales.

Le lobe inférieur droit contient une masse de 5×4×4 cm. Cette tumeur est formée de très nombreuses plages et foyers de cellules tumorales, qui sont composés de cellules pavimenteuses stratifiées différentiées. Sur un prélèvement il y a une petite bronche dont l'épithélium est en partie remplacée par de la tumeur. Les ganglions prélevés sont indemnes de tumeur.

Commentaires et discussion :

Ce cas illustre bien la grande utilité des radiographies en série dans les usines. Il montre aussi qu'une lésion pulmonaire peut être assez grosse et ne donner aucun symptôme.

Il semble plus logique d'avoir une ou deux radiographies pulmonaires par année alors qu'on se sent bien, que d'attendre des symptômes. Et pourtant quel pourcentage de la population est poussé par les médecins vers ces examens ? Il serait même très intéressant de savoir le faible pourcentage des médecins qui subissent une radiographie pulmonaire par année.

Conclusions

Après avoir vu et étudié ces malades, ainsi que bien d'autres plus avancés, certaines conclusions se présentent à notre esprit :

1. Tous les adultes devraient avoir une radiographie pulmonaire au moins une fois l'an ;

2. La population doit être mise davantage au courant de l'incidence et des premières manifestations du cancer pulmonaire, afin que chacun puisse se présenter plus tôt chez son médecin ;

3. Toute infection pleurale ou pulmonaire chez l'adulte, et particulièrement chez celui qui fume, doit être considérée comme suspecte ;

4. L'emploi de la thoracotomie exploratrice devrait être plus fréquent.

DISCUSSION

Docteur Robert Caouette :

En marge de l'excellent travail du docteur Gravel, je me permets de rappeler l'histoire d'un cas que le docteur Gravel connaît bien. Il s'agit d'un monsieur de 46 ans, fumeur invétéré (50 à 60 cigarettes par jour), qui travaillait comme chauffeur de fournaise au charbon, soit dans des conditions tout à fait particulières. Ce monsieur avait toussé un peu toute sa vie. Comme il avait éprouvé une douleur dorsale, le 19 janvier 1959, il avait subi une radiographie pulmonaire qui semblait tout à fait normale, malgré une étude très attentive. Cependant, en dépit de cette radiographie pulmonaire normale le 19 janvier, ce patient décédait le 23 octobre de la même année, soit neuf mois plus tard, d'un cancer généralisé. Ce cas confirme encore le travail du docteur Gravel. Naturellement, quand on obtient une radiographie pulmonaire normale, on est porté à se reposer en toute sécurité, mais je me demande si on ne devrait pas répéter les radiographies plus souvent, lorsque la douleur persiste, de même que chez les adultes qui font une pneumopathie quelconque. La reprise de la radiographie après un mois semble désirable, car si on attend deux ou trois mois, il peut déjà être trop tard.

Docteur Robert Garneau :

Le docteur Gravel a beaucoup insisté sur la radiographie pulmonaire dans le diagnostic précoce du cancer du poumon. Il faudrait peut-être également signaler l'importance de la cytologie des expectorations dans le diagnostic précoce du cancer du poumon. A ce sujet, j'aimerais rappeler que nous avons maintenant à la Faculté de médecine, dans le département d'anatomie pathologique, un cytologiste qui est prêt à faire gratuitement des examens pour n'importe quel médecin qui voudrait envoyer des expectorations, ou n'importe quel produit de sécrétion. Je crois que l'examen cytologique des sécrétions bronchiques ou des expectorations par un cytologiste est très utile dans le diagnostic précoce du cancer du poumon.

CARDIOTOMIE
POUR ABLATION D'UN CATHÉTER INTRAVEINEUX *

par

Maurice BEAULIEU et J.-A. GRAVEL

Institut de cardiologie, Hôpital Laval

Les corps étrangers du coeur peuvent être paracardiaques, intramuraux ou intracavitaires. La plupart des corps étrangers intracavitaires sont des projectiles (balles, éclats d'obus ou de grenade, etc.) qui, à bout de course sont demeurés libres dans l'une des cavités cardiaques. Dans la littérature (1) on rapporte aussi quelques cas isolés où un fragment de projectile, après pénétration distante, par exemple à un membre, est parvenu aux cavités du coeur droit par le système veineux à la façon d'une embolie.

En 1954, Turner et Sommers (3) rapportèrent le passage accidentel d'un cathéter veineux d'une longueur de 22 cm de la veine cubitale droite à l'oreillette droite. Il s'agissait d'une femme de 54 ans dont la sévérité de la maladie imposait une thérapeutique intraveineuse prolongée. Au cours d'une période d'agitation, le cathéter disparut. Deux jours plus tard, la malade décédait. A l'examen *postmortem*, on retrouva le cathéter dans l'oreillette droite.

En 1958, Mustard et Trusler (2) rapportèrent le passage d'un cathéter veineux d'une longueur de 18 cm de la veine cubitale gauche à l'oreillette droite. Il s'agissait d'une jeune fille de dix ans qui avait subi une simple appendicectomie. Un petit tube de polyéthylène avait

---

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 26 janvier 1961.

été introduit dans la veine à la phase préanesthésique. Dès son retour à sa chambre, la malade présenta une période d'agitation. L'aiguille d'adaptation se sépara du cathéter veineux et ce dernier disparut. L'exploration des veines humérale et axillaire gauches s'avéra négative. On procéda à une thoracotomie droite 25 jours après l'appendicectomie. Le cathéter veineux fut trouvé dans l'oreillette droite, d'où il fut retiré. A l'exception d'une distension jugulaire bilatérale observée au cours des quelques jours suivants, les suites opératoires furent normales.

Notre malade est une femme de 48 ans qui fut hospitalisée pour hypertension paroxystique. Le 14 novembre 1958, on procédait à l'ablation d'un phéochromocytome. A la phase préanesthésique, un cathéter veineux avait été introduit par méthode percutanée dans une veine du coude droit. Le lendemain matin, soit le 15 novembre 1958, on décidait de procéder à un bilan électrolytique. Au moment de la prise du sang, on constatait la disparition du cathéter intraveineux. En ce même jour, on procéda à une exploration des veines du bras droit. Le cathéter ne fut pas retrouvé. Demandés en consultation, nous avons émis l'opinion d'une migration du cathéter vers les vaisseaux centraux ou plus probablement vers les cavités du coeur droit.

Le 23 novembre 1958, la malade est admise à l'Institut de cardiologie. L'état général est bon. La température est normale. Le pouls est régulier à 88 à la minute. La tension artérielle est un peu élevée avec une systolique à 160 mm de Hg et une diastolique à 100 mm de Hg. La fréquence respiratoire est de 28 à la minute. L'auscultation cardiaque ne révèle rien d'anormal. Une investigation radiologique incluant une tomographie ne parvient pas à localiser le cathéter. Le 29 novembre 1958, sous anesthésie générale, on expose la veine axillaire droite. A la suite de cette exploration infructueuse, on procède immédiatement à une thoracotomie droite. On entre dans la cavité thoracique par le lit périosté de la cinquième côte. Après avoir recliné le poumon, on incise le péricarde immédiatement en avant et parallèlement au phrénique droit. Extérieurement, le coeur apparaît normal. Le rapprochement l'une sur l'autre des parois de la veine cave supérieure (ou de la région attenante de l'oreillette droite) entre le pouce et l'index permet de facilement percevoir le cathéter. On glisse le

cathéter contre la paroi externe et on place un clamp vasculaire en latéralité de façon à exclure simultanément une portion de la paroi et un segment du tube. Après incision, le tube est saisi à l'aide d'une pince. Un simple relâchement temporaire du clamp vasculaire permet de retirer le tube en entier. L'incision à la jonction atriocave est ensuite fermée par un surjet à la soie 00000. Après fermeture partielle du péricarde, on insère un drain thoracique et on ferme la paroi. Les

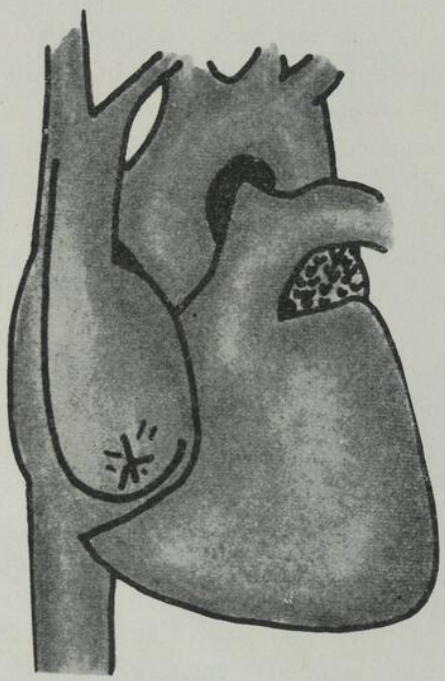


Figure 1. — Localisation du cathéter veineux.

suites opératoires sont normales. La malade n'a présenté aucune autre difficulté résultant de cet incident fâcheux. Actuellement, son état général est excellent.

L'indication de l'ablation d'un corps étranger du coeur varie avec sa nature, ses dimensions et sa localisation. En ce qui concerne les corps étrangers intracavitaires, on sait que certains peuvent être assez bien tolérés. Cependant, cette localisation comporte habituellement

le danger de complications comme la migration, la thrombose, l'embolie, l'ulcération des parois myocardiques et l'endocardite bactérienne. Aussi, la grande majorité des cas de corps étrangers cardiaques intracavitaires doivent être enlevés dans le plus bref délai.

Dans le cas de Turner et Sommers (2), le bout proximal auriculaire du cathéter avait causé une nécrose de la paroi (avec thrombose murale) de deux cm de diamètre. Dans le cas de Mustard et Trusler (3), on a constaté à la jonction atrio-cave un épaississement de la paroi avec œdème. Chez notre malade, on n'a relevé aucune lésion.

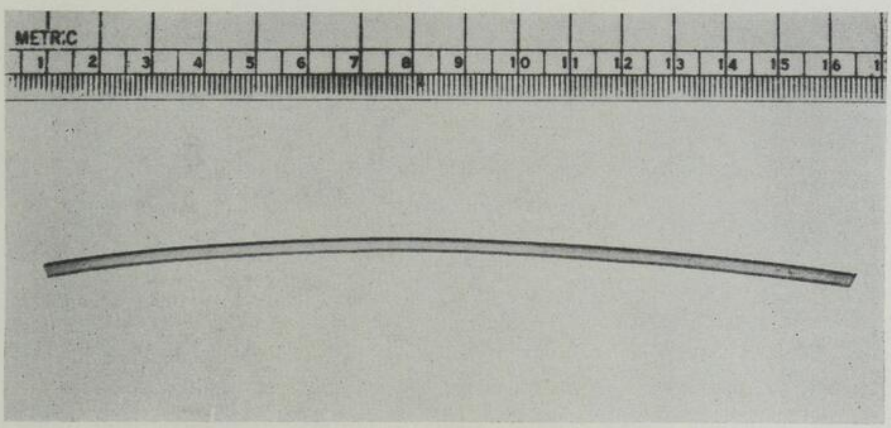


Figure 2. — Cathéter veineux retiré du coeur droit.

L'insertion de cathéter intraveineux par une technique percutanée est devenue récemment populaire. Cette méthode a de nombreux avantages. Cependant, notre observation souligne bien un de ses dangers. L'embolisation est d'autant plus à craindre que le cathéter est petit et que la veine est de gros calibre. Il semble superflu d'insister sur la nécessité de bien fixer le cathéter à la peau. Préalablement à cette fixation, il est sage d'enrouler le tube à la façon d'une boucle ou, mieux encore, de pratiquer un noeud lâche dans le tube.

BIBLIOGRAPHIE

1. GANZ, P., *Zentralbl Chir.*, **79** : 1560, 1954.
2. TRUSLER, G.A., et MUSTARD, G.A., *Canad. M.A.J.*, **79** : 558, 1958.
3. TURNER, D.D. et SOMMERS, S.C., *New England J. Med.*, **251** : 744, 1954.

CONSIDÉRATIONS SUR LA MOBILISATION DE L'ÉTRIER

par

Majella CAUX

assistant au département d'oto-rhino-laryngologie de l'Hôpital du Saint-Sacrement

---

L'otosclérose a toujours intrigué les otologistes. Les multiples théories apportées à l'explication de son étiologie et l'échec de la thérapeutique née de ces diverses hypothèses, établissent hors de tout doute que dans ce domaine aussi la lumière n'est pas complète et qu'il reste encore beaucoup à faire.

Conscients de leur impuissance à toucher du doigt la cause de l'otosclérose, les chercheurs se sont attaqués à son symptôme le plus manifeste : la surdité. Les diverses médications locales et générales, les manœuvres directes sur l'appareil auditif (tels les insufflations tubaires, les massages du tympan, etc.), l'électricité médicale et les diètes n'ont pas donné les résultats anticipés quand il s'est agi de l'otosclérose vraie.

Les interventionnistes, eux, rêvaient depuis longtemps d'agir chirurgicalement sur la lésion. La petitesse des osselets, la profondeur anatomique de l'oreille moyenne, et les infections secondaires les forçaient, les uns après les autres, à abandonner la chirurgie. L'apparition des antibiotiques et l'utilisation du microscope chirurgical spécialement construit pour les interventions auriculaires permirent la re-

prise de la copho-chirurgie. Les techniques chirurgicales abondèrent. De la mobilisation simple de l'étrier avec toutes ses modifications, on s'est rendu à l'ablation de l'osselet, remplacé par une greffe muqueuse, veineuse ou adipeuse, associée à une prothèse métallique ou plastique.

De tous ces travaux sont sorties d'abondantes précisions sur la technique chirurgicale et sur ses résultats immédiats ou lointains. Mais il reste encore du chemin à parcourir et l'unité de pensée est loin d'être faite sur cette question.

La difficulté première réside dans le fait qu'il nous est impossible de bien savoir à l'avance et de façon exacte, ce que nous trouverons en ouvrant l'oreille. Évidemment l'anamnèse et un examen méticuleux nous permettront de préciser certaines lésions différentes de l'otosclérose, à l'origine elles aussi de la surdité. Nous pouvons par exemple diagnostiquer une obstruction tubaire, une perforation du tympan, une otite chronique, ou d'autres entités pathologiques qui demandent telle thérapeutique ou sollicitent telle technique chirurgicale. Mais quand il s'agit d'otosclérose, il est pratiquement impossible de définir à l'avance la position de la lésion, son étendue, son état d'évolution, et son action sur les régions anatomiques voisines. L'histoire de la surdité, sa durée, l'âge du malade, la courbe audiométrique sont des jalons qui servent à édifier dans notre esprit le type de lésion auquel nous semblons avoir affaire. Mais cette représentation mentale est souvent infirmée par l'examen à ciel ouvert et, sous l'œil vigilant du microscope chirurgical, nous pourrons préciser l'état de la lésion et, à ce moment surtout, la technique à employer.

L'entrevue que nous avons avec notre patient avant l'opération, l'exposé de l'importance de sa maladie et des résultats à espérer sont un complexe de probabilités basé sur ce que nous présumons trouver.

A l'Hôpital du Saint-Sacrement, où nos premières mobilisations de l'étrier remontent de juillet 1958, nous avons fait fluctuer notre technique au rythme de l'évolution générale de ces procédés opératoires. Nos premiers essais furent conduits d'après la méthode de Rosen en appliquant les instruments au niveau de la tête ou du col de l'étrier. Puis rapidement nous sommes intervenus directement sur la platine en utilisant les diverses techniques de mobilisation, de fracture, de fenestra-

tion de la platine, d'ablation de l'osselet, ce dernier remplacé par une greffe et un tube de polyéthylène, etc. Nous n'avons pas spécialement sélectionné nos cas et l'opération était proposée quand, à notre avis, elle pouvait être de quelque secours au malade.

A la suite de beaucoup d'auteurs, nous avons noté la prédominance du foyer sclérotique à la commissure antérieure de la fenêtre ovale. Mais nous avons aussi noté que ce processus s'étend de la périphérie vers le centre de la platine qu'il n'atteint que plus tard. Lorsque la lésion est plus avancée, la platine s'épaissit et la fenêtre ovale commence elle-même parfois à se combler.

Parmi nos cas opérés, nous avons pu ainsi observer un malade dont la fenêtre ovale était complètement remplie par l'os pathologique. Seule la tête de l'étrier émergeait légèrement entre le promontoire et le facial.

Nous avons de même été surpris du grand nombre de branches de l'étrier adhérentes au promontoire alors même que l'otospongiose n'avait par l'air tellement avancée. En général, la libération de ces branches est facile.

Ce qui nous a frappé aussi, ce sont les nombreux cas qui rapportaient dans les années précédentes, des réactions inflammatoires de leur oreille moyenne. Nous avons trouvé des bandes ou des voiles adhérentiels unissant les osselets entre eux et au promontoire. Dans d'autres cas, l'oreille moyenne était remplie d'un tissu fibreux très dense et très adhérent, au milieu duquel il nous était difficile de retrouver les osselets et de les isoler. Presque tout le temps, cette fibrose est associée à l'otosclérose. Mais il est arrivé qu'après avoir libéré l'oreille moyenne, la fenêtre ronde, la trompe d'Eustache et les osselets, nous avons trouvé un étrier parfaitement mobile, sans aucune évidence d'otospongiose. L'ablation du tissu fibreux entraîne une amélioration nette de l'audition. Par malheur, surtout quand il est très abondant, il a tendance à se reformer avec le temps, en dépit de l'utilisation locale ou générale de toute thérapeutique, y compris les stéroïdes (figure 1).

Nous avons trouvé aussi des anomalies congénitales importantes. C'est ainsi que chez une jeune fille de 18 ans, dont l'oreille gauche présentait une importante surdité de conduction avec courbes audiomé-

triques d'otosclérose, nous avons eu la surprise d'observer une anomalie anatomique prépondérante. Le tympan et le marteau étaient normaux. Mais la longue branche de l'enclume était réduite à un long filament fibreux et élastique, qui s'articulait à un étrier très petit dont les branches étaient filiformes et mollasses au niveau d'une fenêtre ovale beaucoup plus petite que normalement. L'autre oreille entendait parfaitement bien.

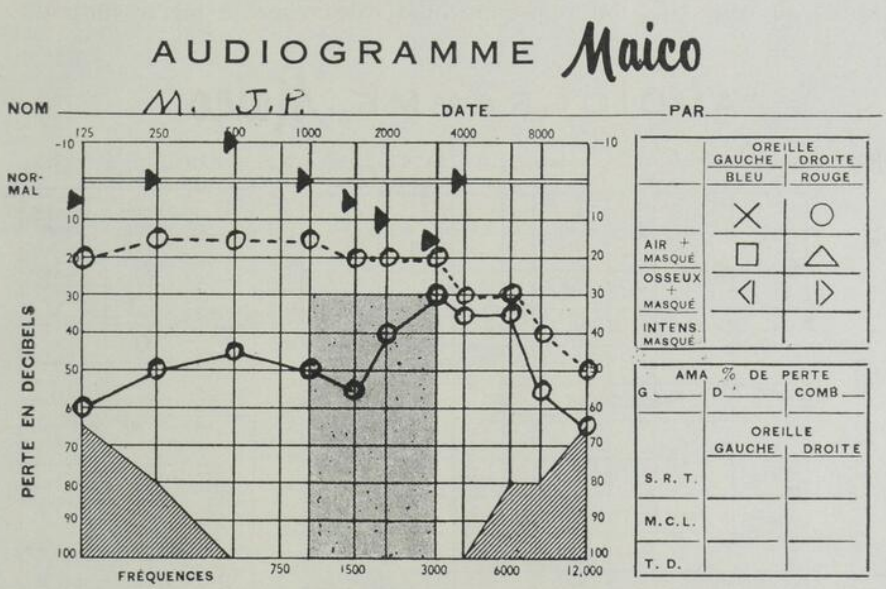


Figure 1. — Audiogramme : Oreille moyenne remplie de tissu adhérentiel très dense, sans otosclérose. Ablation totale du tissu fibreux et libération des osselets. Cortisone.

Légende : Les triangles représentant la conduction osseuse, le trait plein, la conduction aérienne avant l'opération et le trait pointillé, la conduction aérienne quatre mois après l'opération.

L'anomalie peut être aussi posttraumatique. Nous avons opéré une femme qui se plaignait de surdité progressive gauche depuis plusieurs années, avec aggravation à la suite d'un accident de voiture. Il existait bien un foyer d'otospongiose, mais l'enclume était luxée en avant et reposait sur la branche antérieure de l'étrier où elle se trouvait soudée par un bourrelet d'adhérences fibreuses. Par contre la tête de l'étrier et sa surface articulaire étaient recouvertes d'une muqueuse parfaitement saine, preuve qu'il s'agissait d'un traumatisme ancien, probablement souffert lors de l'accident d'automobile. Nous avons avivé la

surface articulaire normale de la tête stapédienne, nous avons libéré l'enclume de son attache artificielle, nous avons replacé l'osselet dans sa position régulière et nous avons complété en attaquant le foyer otosclérieux (figure 2).

La difficulté de préciser avant l'opération les modifications anatomiques susceptibles d'être rencontrées se confirme par les trouvailles faites au cours des interventions bilatérales chez le même individu.

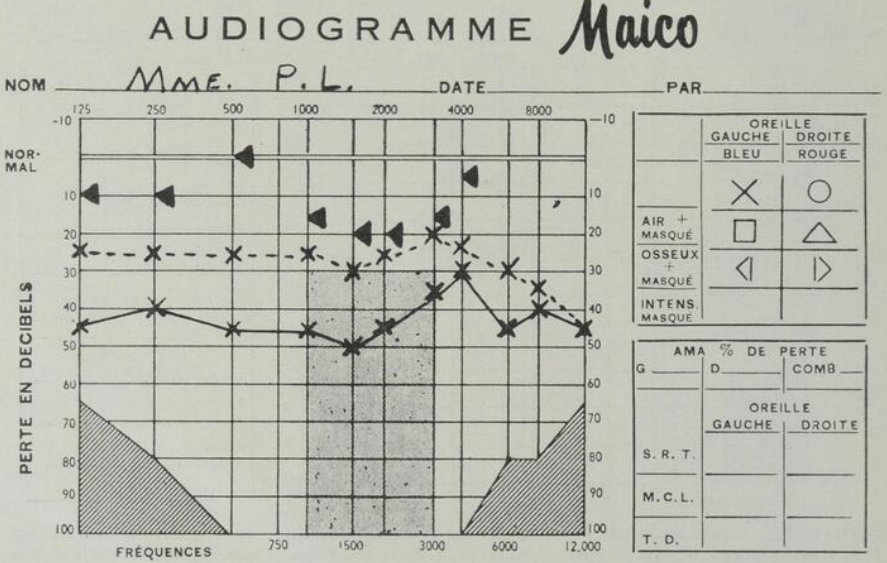


Figure 2. — Audiogramme dans un cas de luxation posttraumatique de l'enclume, et d'otosclérose. Avivement des surfaces articulaires, reposition de l'osselet, libération et mobilisation de l'étrier.

Légende : Les triangles représentent la conduction osseuse, le trait plein la conduction aérienne avant l'opération et le trait pointillé, la conduction aérienne, six mois après l'opération.

L'anamnèse peut être sensiblement la même pour les deux côtés, les audiogrammes pratiquement identiques, et pourtant la disposition de la pathologie se montre parfois bien différente.

Évidemment, dans l'ensemble des cas, le degré de surdité va de pair avec l'importance de la pathologie. Mais seul l'examen au microscope chirurgical permet une évaluation précise et définitive de la lésion. Aussi nous semble-t-il indiqué d'explorer par ce moyen toute oreille dont

l'examen sérieux laisse soupçonner l'existence d'une otosclérose, pourvu que nous puissions honnêtement espérer une amélioration pratique suffisante de l'audition. Pour le malade l'intervention chirurgicale est ordinairement bénigne et présente peu de danger. Les résultats dépendent d'une foule de facteurs dont la forme, la localisation et l'étendue de la lésion, la technique chirurgicale utilisée, la régénération des tissus, etc. Les complications sont très rares et les résultats fort encourageants.

Comme tous ceux qui pratiquent cette chirurgie, nous avons connu des succès et des échecs. Les résultats obtenus ont été assez encourageants cependant pour nous permettre de souhaiter que ces interventions puissent se multiplier et se bonifier pour le plus grand bien des personnes affligées de surdité. C'est l'otosclérose qui, en effet, est le plus souvent en cause chez les jeunes et chez les gens d'âge mûr dont l'audition a diminué. Puisque aucune médication ne peut actuellement en empêcher l'installation ni la guérir, il nous revient de lutter contre son principal symptôme : la surdité.

De tous les moyens aujourd'hui à notre disposition, la chirurgie semble le plus efficace, même si cette lutte doit occasionnellement s'accompagner d'échecs. Souhaitons qu'un jour les chélateurs prennent la vedette et dissolvent localement la lésion. Peut-être trouvera-t-on aussi l'étiologie de cette maladie et la façon de s'en libérer. En attendant, c'est la chirurgie microscopique qui est la seule apte à aider ceux qui souffrent d'otosclérose et à résoudre leurs problèmes comme il convient.

RÉSUMÉ

En résumé, nous avons tenté de démontrer combien il est difficile de préciser à l'avance les caractéristiques de la lésion otoscléreuse. Nous avons dès lors indiqué la nécessité d'explorer toute oreille suspecte d'otospongiose surtout lorsqu'après un examen sérieux, les chances d'amélioration semblent suffisantes. C'est une opération difficile pour le chirurgien mais dans le plus grand nombre de cas, bénigne et sans risque important pour le malade. D'ailleurs cette chirurgie microscopique est actuellement le meilleur et le seul moyen d'aider ceux qui souffrent d'otosclérose.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUBRY, M., et coll., La chirurgie de la surdité, *Masson et Cie.*
2. BELLUCCI, R., Present status of the operation for mobilization of stapes, *Laryngoscope*, **66** : 269-292, 1956.
3. COATES, SCHENCK et MILLER : Otolaryngology.
4. FARRIOR, J. B., Stapes operation in 3-D, *Tr. Am. Acad. Opbtal. Otolaryng.*, 1960.
5. FOWLER, E. P., Anterior crurotomy and mobilization of the ankylosed stapes foot plage, *Acta Otolaryngologica*, **46** : 319-322, 1956.
6. GOODHILL, V., Present status of stapes mobilization, *Laryngoscope*, **66** : 1956.
7. HOUSE, H., Personal experiences with stapes mobilization, *Arcb. Otolaryngol.*, **65**: 235-243, 1957.
8. MYERS, D., The microsurgery of otosclerosis, *Tr. Am. Acad. Opbtbal., Otolaryng.*, 1960.
9. PORTMANN, G., PORTMANN, M., et CLAVERIE, G., La chirurgie de la surdité, son état actuel, son avenir, *Librairie Arnette.*
10. ROSEN, S., Mobilization of the stapes to restore hearing in otosclerosis, *N. Y. States Med.*, **53** : 2650-2653, 1953.
11. SCHAMBAUGH, G. E., Otosclerosis, *Tr. Am. Acad. Opbtbal., Otolaryng.*, 1960.
12. SYMPOSIUM : The operation for the mobilization of the stapes in otosclerotic deafness, *Laryngoscope*, **66** : 729-784, 1956.

A PROPOS D'HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX *

par

Claude CATELLIER

résident étranger à Paris

En 1961, l'insuline a 40 ans et les hypoglycémiants oraux, cinq ans à peine. La première représente un traitement physiologique, sûr, éprouvé du diabète ; les seconds sont le fruit de l'essor remarquable de la pharmacopée moderne, essor dont les bases sont essentiellement chimiques. Ces antidiabétiques actuels sont un heureux complément de l'insuline ; sur le plan pratique, ils sont pour beaucoup de malades d'un emploi plus simple et moins aléatoire. Leur efficacité est certaine, mais, pour l'instant, il faut reconnaître qu'ils ne sauraient être administrés sans danger à tous les diabétiques et que leur popularité est malheureusement trop souvent cause d'accidents dramatiques et regrettables. Dans cette perspective, médecins et diabétiques ont des responsabilités qu'il n'est pas inutile de rappeler. Deux exemples récents rencontrés dans un Service parisien nous paraissent sur ce point particulièrement évocateurs.

1. Madame B., 59 ans, est admise à l'Hôtel-Dieu de Paris le 10 février 1961 dans un coma hyperglycémique et acidosique d'une extrême sévérité. Diabétique depuis seulement deux ans, elle avait été déjà l'objet, en milieu hospitalier et sous surveillance d'un diabétologue, de

---

* Travail préparé dans le Service du diabète et des maladies de la nutrition du professeur Maurice Dérôt à l'Hôtel-Dieu de Paris.

deux tentatives de passage aux hypoglycémiants oraux. Chaque essai s'était rapidement terminé par un échec, mais son diabète demeurait assez bien équilibré avec une dose quotidienne de 30 unités d'insuline Novo-mixte (lente). Le 7 février, sans raison apparente, son médecin supprime complètement l'insuline et lui remet une ordonnance de « six comprimés de Glucophage (diméthyl-biguanide) par jour ». Une glycémie une semaine auparavant était à 2,60 g pour mille. Aucun examen sanguin subséquent n'est effectué et le médecin demande seulement de revoir la malade « dans 15 jours ». Les troubles digestifs apparaissent rapidement et, dans l'espace de 48 heures, le tableau clinique évolue vers l'inconscience totale. La malade est envoyée d'urgence à l'hôpital après avoir été vue par un autre médecin.

2. Monsieur N., 49 ans, est admis à l'Hôtel-Dieu de Paris en février 1961 pour équilibre de son diabète. Diabétique depuis 1956, il a essayé successivement divers hypoglycémiants oraux : le Glucidoral (carbutamide), le Glucophage (diméthyl-biguanide), le Diabinèse (chlorpropamide). Incapable de s'astreindre à un régime alimentaire fixe, il n'a jamais été parfaitement équilibré, le véritable problème chez lui est son refus obstiné et définitif de recourir à l'insuline. Malgré une glycosurie dépassant régulièrement 50 grammes par 24 heures et une glycémie à jeun nettement au-dessus de 2,0 g pour mille, il a quitté l'hôpital dans le même état qu'à son arrivée, avec un autre hypoglycémiant.

Le moins qu'on puisse dire de la première observation, que l'on aurait tort de croire exceptionnelle et rarissime, est qu'elle représente un exemple malheureux d'un geste qui a mis en danger la vie de la malade. A la rigueur, on pourrait admettre que le médecin ignorait le passé diabétique de cette malade ; on pourrait même reconnaître que les circonstances — âge de la malade, ancienneté du diabète, dose d'insuline — pouvaient, à première vue, sembler favorables ; on se sent cependant mal à l'aise devant les modalités de cet acte thérapeutique. Dans une situation jugée idéale et « statistiquement » sûre, il est toujours conseillé de ne substituer les hypoglycémiants oraux à l'insuline que sous une surveillance médicale étroite et en s'appuyant sur des contrôles sanguins et urinaires répétés. Ces conseils se retrouvent dans les toutes premières publications relatives à ces nouveaux médicaments et ils sont depuis

passés dans l'enseignement médical officiel. La quantité et la qualité des produits actuellement sur le marché ne permettent pas au médecin de les oublier impunément.

La deuxième observation, moins dramatique dans son contexte, est peut-être plus riche d'enseignement. Elle pose en effet tout le problème du traitement actuel du diabète et de l'avenir de la diabétologie.

Au cours des vingt dernières années, les efforts des diabétologues étaient inspirés par les travaux fondamentaux de pionniers comme Allen, Joslin, Best, en Amérique, Boulin, Rathery, Labbé, en France. Avant même la découverte de l'insuline, ces cliniciens avaient saisi toute l'étendue du problème diabétique : maladie chronique, maladie invincible, qui, à partir du déséquilibre glucidique, provoque des perturbations nutritionnelles et métaboliques dans tout l'organisme. Même après les résultats remarquables de Banting et Best, ils ne se départissent pas de leur clairvoyance ni de leur pondération. Francis Rathery écrivait en 1934 : « Nos connaissances touchant le traitement du diabète ont fait des progrès considérables, surtout depuis les travaux de A. Bouchardat d'abord, et la découverte de l'insuline ensuite ; il s'en faut de beaucoup qu'elles soient aussi avancées en ce qui concerne le mécanisme et la pathogénie du syndrome. »

Pour eux, l'insuline représentait une victoire, mais ils savaient que jamais les trois injections quotidiennes ne remplaceraient par leurs effets les mécanismes délicats qui, dans le pancréas normal, président à la libération de l'hormone hypoglycémiante. Le traitement du diabétique avait seulement pris un autre aspect, il était centré sur l'éducation du malade : il fallait adapter son alimentation, ses habitudes sociales, professionnelles, sportives, bref toute son existence à l'intérieur des cadres d'une thérapeutique certaine, pleine d'espoir, mais non définitive.

En 1936, Hagedorn met au point la première insuline-retard. C'est un nouveau progrès qui rend le traitement antidiabétique à la fois plus simple et plus prometteur. L'insuline protamine-zinc devient la première d'une longue série d'insulines à action prolongée.

La dernière étape est celle à laquelle nous assistons depuis cinq ans. Au début, on aurait presque cru que le problème diabétique s'évanouissait, que traiter un diabétique devenait aussi facile que donner de l'as-

pirine pour une céphalée ou de la pénicilline pour une pneumonie. Les intérêts économiques, au moyen de la presse profane et pharmaceutique, se chargeaient de rééduquer en vitesse le public diabétique en lui démontrant que quelques comprimés le libéraient maintenant de la seringue et de toutes ses servitudes. Médecins et diabétiques ne parlaient plus le même langage.

Il n'est pas question de faire le procès des hypoglycémiants oraux. Leurs avantages sont réels et nul diabétologue ne contestera leur bienfait, par exemple, chez le vieillard, ou même l'adulte, dont les besoins insuliniques sont minimes et les conditions sociales difficiles. Ces mêmes diabétiques pourraient par contre rapporter par centaines des histoires comme celle de Monsieur N. Trop de diabétiques en 1961 sont victimes de leur ignorance ou, peut-être plus, de multiples influences paramédicales dont ils sont l'objet. Leur responsabilité en est diminuée, mais celle du médecin s'en trouve accrue.

Il semble toutefois que nous assistions actuellement à un retour, à une certaine réévaluation de la thérapeutique du diabète. Les problèmes sont indéniables et on peut prévoir que cette prise de conscience donnera naissance à un nouveau chapitre dans l'histoire du diabète, celui des « méfaits des hypoglycémiants oraux ».

Aujourd'hui . . . Demain . . .

Traiter un diabétique ne consiste pas à appliquer un traitement. « Il n'y a pas un diabète, mais des diabétiques et on peut affirmer sans crainte d'être contredit que chaque cas de diabète a son individualité propre et diffère des autres par quelques points particuliers » (F. Rathery, 1934). Le devoir du médecin est de faire appel à tous les moyens thérapeutiques à sa disposition et de choisir ceux qui conviennent le mieux aux circonstances de temps et de lieu. Les habitudes alimentaires particulières à la France et au Canada exigent parfois l'emploi d'insulines différentes par leur rapidité et leur durée d'action. Et que dire des conditions de vie en Afrique du Nord comparées à celles des États-Unis ? Le diabétologue doit tirer profit des acquisitions des autres, mais surtout les adapter aux exigences d'un contexte géographique et social nouveau. Pour nous, du Québec, ce contexte nouveau, il est celui des quelque 60 000 diabétiques québécois.

LE PROBLÈME DU PROLAPSUS DES ORGANES INTRAPELVIENS*

par

J.-Yves McGRAW

« . . . une observation véritable et une étude honnête, sans considérer si elles correspondent avec celles de nos prédécesseurs . . . »

IBN-AN-NAFIS,
médecin arabe du XIII^e siècle.
Extrait de la préface du
Commentaire sur l'Anatomie du Canon d'Avicenne.

INTRODUCTION

Bien que le problème du prolapsus rectal ait retenu l'attention des chirurgiens depuis des siècles, sa compréhension, comme son traitement d'ailleurs, n'a réalisé que peu ou pas de progrès jusqu'à ces quelques dernières années. La plupart des travaux antérieurs se résument à des observations générales, du reste fort différemment interprétées parfois, sur les causes prédisposantes du prolapsus et les divers types d'individus qui en sont le plus fréquemment atteints. C'est ainsi qu'à certains moments on a parfois considéré, comme facteur causal, l'existence d'une perturbation dans l'anatomie ou la physiologie du segment prolabé,

* Extrait d'une thèse, intitulée *Description d'une nouvelle technique chirurgicale de suspension artificielle des organes intrapelviens*, présentée à l'École des gradués de l'Université Laval pour l'obtention d'une maîtrise en chirurgie.

avec altération secondaire de l'ouverture du plancher pelvien, alors qu'en d'autres temps on a surtout conclu à la prédominance d'un défaut primitif dans le support offert au plancher pelvien associé à la formation d'un sac péritonéal, suivant le mécanisme de production d'une hernie.

Une revue historique rapide des principales techniques chirurgicales proposées montre que les premières interventions, adressées au segment prolabé de l'intestin qui se présente à l'extérieur de l'orifice anal, ayant presque toujours nécessité par la suite une révision intra-abdominale de l'intestin ainsi amputé et de ses moyens de soutien, conduisirent éventuellement à l'introduction de divers types d'opérations abdomino-périnéales ou même exclusivement abdominales plus ou moins évoluées. Les principes d'une réparation herniaire furent donc appliqués à des procédés qui différèrent également toutefois suivant les opinions professées. Il était généralement admis que dans le prolapsus rectal comme dans toute autre hernioplastie, le protocole d'une chirurgie satisfaisante requérait, avec l'excision totale du sac péritonéal, une réparation plastique du défaut structural à travers lequel se prolongeait ce dernier. Or l'excision ordinaire de ce sac devenait ici impossible cependant, du fait que la surface péritonéale postérieure du cul-de-sac s'identifiait effectivement avec la tunique séreuse même de la paroi rectale antérieure. D'autre part, plusieurs des opérations proposées n'intéressaient aucunement le plancher pelvien lui-même.

Les échecs qui suivirent la très grande majorité des opérations proposées traduisent d'ailleurs la remarquable incompréhension dont s'entourait alors la thérapeutique du prolapsus rectal et qui empêchait de reconnaître, dans une restauration rationnelle de la conformation anatomique et de la fonction physiologique, l'importance du soutien actif de l'organe et le rôle de l'angulation normale du coude ano-rectal, dont le mécanisme procure une protection naturelle indiscutable contre le prolapsus quand le rectum est soumis à de fortes pressions. Connaissant les taux beaucoup trop élevés de récidive dont s'accompagnent les techniques opératoires majeures présentement utilisées, il devient dès lors nécessaire de concéder que, si l'intervention appropriée ultime est progressivement approchée, elle n'est toutefois probablement pas encore à la portée de la main.

Il en est de même, quoiqu'à un degré moindre, du prolapsus génital. L'opinion générale est depuis longtemps unanime à ne considérer au prolapsus aucune méthode universelle de traitement capable de parer indifféremment à toutes ses éventualités. La même incompréhension du mécanisme physio-pathologique de production du prolapsus vagino-utérin a conduit aux mêmes échecs observés dans le cas du prolapsus rectal. Or, conformément aux principes énoncés au cours de ce travail, le traitement chirurgical doit viser, par un procédé simple et anatomiquement correct, à replacer à leur place normale l'utérus et le vagin prolabés, de façon à procurer à la patiente une amélioration définitive et permanente de ses symptômes aussi bien que de son infirmité.

Une telle opération implique d'abord, avec des manœuvres prudentes, le respect des rapports anatomiques des organes concernés, et particulièrement de la vessie (cystocèle) et du rectum (rectocèle) souvent affectés par le prolapsus. L'opération doit de plus assurer ou restituer à l'organe la fonction normale de son état physiologique actuel et plus particulièrement pendant la période active de la vie génitale, en n'entravant ni le coït, ni la fertilité, ni l'évolution normale de la gestation ou de la parturition. Si certaines de ces exigences n'existent évidemment pas après la ménopause, il est par contre nécessaire, chez les patientes d'un certain âge et parfois débiles, de limiter au minimum l'étendue et le traumatisme de l'intervention, de façon à ménager le plus possible l'état général déficient.

C'est en considération de ce double facteur anatomique et physiologique qu'il nous semble justifié d'étendre et d'appliquer au traitement du prolapsus vagino-utérin la technique opératoire originale primitivement conçue pour la correction du prolapsus rectal.

Après avoir ainsi revu la pathogénie intime de l'un et l'autre des prolapsus ici considérés, il devient dès lors important d'insister sur la protection naturelle offerte aux organes intrapelviens par leurs propres moyens de fixité, assurés d'abord par le soutien actif de leur suspension et, secondairement, par le support passif du plancher pelvi-périnéal. Il ne semble alors faire aucun doute que, dans la restauration de ce double facteur, l'apport de mesures qui soient à la fois anatomique et physiologique puisse vraisemblablement représenter une amélioration

considérable sinon définitive vers une cure chirurgicale plus durable et permanente.

L'intervention ici proposée pour réaliser ce but consiste à suspendre l'organe pelvien prolabé à la symphyse pubienne par l'intermédiaire d'une bandelette pédiculée provenant de l'aponévrose du muscle grand droit.

Pour mieux situer le problème du prolapsus et laisser voir en même temps son ampleur, il a semblé opportun de présenter d'abord une revue bibliographique complète du problème général du prolapsus des organes intrapelviens, cependant précédée d'un court rappel anatomique et physiologique de la région pelvienne. Suivra la présentation du travail expérimental proprement dit, où se trouvent rapportés les résultats d'une partie de nos expériences sur la suspension artificielle des organes intrapelviens. Il convient de mentionner ici que ce travail constitue effectivement la toute première tentative expérimentale jamais réalisée dans le domaine du prolapsus tant rectal qu'utérin. Enfin, se trouvent aussi rapportées quelques observations cliniques qui, effectuées par notre patron, le professeur Eucharist Samson, viennent admirablement compléter notre travail expérimental, représentant ainsi son application pratique.

Les principaux phénomènes observés concernent essentiellement le rôle, l'efficacité et la valeur de la suspension artificielle active offerte aux organes intrapelviens par une bandelette pédiculée provenant de l'aponévrose du muscle grand droit de l'abdomen. L'application clinique de la méthode s'est avérée très heureuse, telle que confirmée par l'appréciation éloignée des résultats et semble ainsi avoir pleinement justifié nos présomptions que l'opération préconisée ici représente un progrès véritable dans le traitement général du prolapsus.

HISTORIQUE

1. *Le prolapsus rectal :*

Par suite, précisément, de sa manifestation clinique évidente, le prolapsus rectal a excité l'intérêt et même forcé l'ingéniosité des chirurgiens depuis les tout premiers siècles de la médecine. Ambroise Paré (34) rappelle ainsi la recommandation que donnait Hippocrate pour les cas

difficiles, où le prolapsus ne pouvait être réduit, de suspendre le patient par les talons et de le secouer, car de cette façon l'intestin retournerait à sa place normale.

Au sujet de la pathogénèse de l'anomalie, Ambroise Paré (33) écrivait en 1634 que, lorsque le muscle appelé sphincter, qui encercle le fondement, est relâché, il arrive alors qu'il ne peut soutenir l'intestin comme il faut. Il ajoute que cette maladie est très fréquente chez les enfants en raison de la trop grande humidité de la région : cette descente de l'organe sur le muscle, par le poids inaccoutumé qu'elle représente, affaiblit et relâche le muscle, ou du moins presse sur lui fortement, de telle sorte que les muscles appelés releveurs de l'anus et élévateurs du fondement deviennent insuffisants dans leur action de soutien. Un flux important, sévère et sanglant peut occasionner un tel effet. De même un gros effort pour expulser des excréments durs ; les hémorrhoïdes qui, retenues à l'intérieur, entraînent son relâchement ; le froid comme chez ceux qui sortent sans culottes l'hiver, ou s'asseoient longtemps sur une pierre froide ; un coup ou une chute sur l'os sacré ; une paralysie des nerfs qui vont de l'os sacré aux muscles releveurs du fondement ; le poids d'une pierre qui se trouve dans la vessie.

Cette brève description rappelle bien les exposés vraiment typiques d'Ambroise Paré, associant aux observations sagaces d'un grand homme les absurdités moyennageuses de l'époque. Mais après plus de quatre cents ans de la parution de ce premier rapport, il a une fois de plus été possible dernièrement d'attirer l'attention sur ce rôle que peut jouer, dans la génèse du prolapsus rectal, une lésion des nerfs « qui originent de l'os sacré », quand Butler (9) a décrit deux tels cas après intervention sur la queue de cheval.

Quelques années plus tard, Thomas Vicary (45), membre célèbre du Collège royal des chirurgiens, déclarait que le remède de la descente du fondement consistait d'abord à éviter de prendre froid dans cette région et à prévenir la constipation ; à garder la région du siège au chaud ; à ne pas s'asseoir sur la terre froide, ni sur une ou plusieurs pierres, ni non plus sur un objet dur, mais en ayant soin de placer au préalable quelque chose sous le siège : pour prévenir non seulement la descente de l'intestin, mais aussi toutes les autres infirmités qu'elle peut

engendrer. Vers la même époque, un Maître chirurgien du nom de Woodal (50) proposait, dans les cas difficilement réductibles de « sortie de l'anus ou de descente du fondement », de saupoudrer la partie prolabée de l'intestin avec de l'*Album græcum* qui, bien que de fabrication domestique et simple, devait, selon son auteur, s'avérer un médicament très précieux. Or la composition du dit médicament devant se résumer à la fiente de chiens nourris d'os, il suffisait que les jeunes chirurgiens qui s'embarquaient pour les colonies lointaines (pour lesquels le médicament avait d'ailleurs été conçu) ou fassent au préalable une large provision de blanc de Grèce, ou encore prennent avec eux un bon chien et quantité d'os.

Comme il fallait s'y attendre, la cure du prolapsus rectal fut à un moment donné sophistiquée et Wiseman (48), quelques années plus tard, donnait en ce sens des instructions prudentes et précises destinées à prévenir la réapparition de l'anomalie après sa réduction. Il conseillait ainsi au patient de se procurer, taillés et ajustés à ses exigences, une couple de petits bâtons qu'il placerait de chaque côté à l'endroit de l'invagination, de sorte que sous l'effort les excréments pourraient être excrétés sans que toutefois se produise la procidence de l'intestin. Dans un but semblable, il affirme avoir fréquemment recommandé l'usage d'un petit cerceau d'étain fixé dans un traversin ouaté et qui, ajusté avec des bandages, pouvait être maintenu en place au moment de la défécation pour livrer passage aux excréments et, en même temps, prévenir la réapparition du prolapsus. Selon le même auteur, tout ce qui pouvait être inventé à cette fin contribuerait beaucoup au traitement du prolapsus.

Ce n'est que beaucoup plus tard, soit en 1805, que Hey (19), après discussion des diverses méthodes conservatrices de traitement, proposa la première cure chirurgicale du prolapsus rectal, soit la simple amputation du segment extériorisé. Quelques années plus tard, Salmon (37) mettait au point une technique plus raffinée et moins brutale, qui consistait simplement, après avoir fixé en place le prolapsus au moyen de deux longues aiguilles, à exciser la partie muqueuse du prolapsus, en ayant bien soin de ne pas léser le muscle sous-jacent. L'intervention terminée, les aiguilles étaient laissées en place pendant quelques heures, après

quoi le rectum était pansé d'une huile douce puis replacé à l'intérieur. Les connaissances de Salmon sur le prolapsus rectal étaient encore, cependant, bien primaires et très peu élaborées, même si la lecture de ses travaux semble donner l'impression que l'affection était beaucoup plus commune à son époque qu'elle n'apparaît l'être actuellement. Discutant par exemple les causes de l'anomalie, il affirme qu'elle est le plus souvent la conséquence des emplois sédentaires, qui entraînent avec eux une insuffisance de la sécrétion biliaire et une sorte d'inertie du tube digestif. A cette cause, il rattache également le fait que l'affection prévaut surtout chez la femme, évidemment plus inclinée par ses fonctions à de telles habitudes sédentaires.

Puis le cycle recommençant, Auffret (2) reprend, en 1882, l'opération proposée par Hey (19), que modifiera légèrement Esmarch (15) quelques années plus tard, en pratiquant l'amputation sur une bougie. C'est également vers cette époque que sont décrites, suivant un protocole cependant plus rigoureux exposant les différents temps opératoires, les techniques à peu près semblables de Mikulicz (28), Billroth (6), Nicoladoni (32) et Treves (42 et 43). De telles techniques, toutefois, ne prêtaient encore aucune attention au mécanisme de production du prolapsus, ou du moins à son étiologie possible, et ne comportaient, de toute évidence, aucune tentative de modification du plancher pelvien.

Roberts (35), en 1890, fut le premier à suggérer une révision de la partie basse du rectum et proposa, à cette intention, une opération qui, connue sous le nom de rectorraphie, rétrécissait le rectum à la manière d'un entonnoir par la résection, sur la paroi postérieure, d'un coin à forme triangulaire renversée, dont la base consistait dans une section du sphincter, dont la solution de continuité était ensuite refermée par suture l'une à l'autre des tranches de section. Représentant une forme plus extensive de l'opération antérieurement proposée par Gross (17), cette intervention se proposait, par rétrécissement de l'extrémité inférieure du rectum et sténose du sphincter annulaire, de restaurer par voie extrapelvienne le soutien ano-périnéal, soit en procurant au rectum un moyen artificiel de support qui entraverait la réapparition du prolapsus.

Mettant en pratique la recommandation faite quelques années plus tôt par Allingham, McLeon (27), pour sa part, fut le premier à corriger, par voie abdominale, la déficience des moyens de support de l'intestin dont résultait le prolapsus rectal. Dans la description de l'opération qu'il fit, il raconte en effet comment, par suite de l'atonie du plancher pelvien qui lui avait permis d'introduire son avant-bras dans le rectum, il avait d'abord fixé le côlon sigmoïde à la paroi abdominale antérieure par un point placé à l'aveuglette, complétant ensuite son intervention par suture à la plaie d'une incision abdominale de l'intestin qui y avait été préalablement fixé. Peu de temps après la parution de ce premier rapport, suivit la description de plusieurs opérations abdominales qui toutes se proposaient de rétablir, par voie intrapelvienne, les moyens de soutien du rectum et du sigmoïde. C'est ainsi que Berg (4) décrivit une technique où il suturait le méso-rectum au péritoine pariétal postérieur. Jeannel (22), pour sa part, avait proposé de fixer le sigmoïde à la paroi abdominale antérieure par une colostomie iliaque gauche temporaire, dont la fermeture nécessita cependant quatre tentatives infructueuses avant d'être réussie.

Digne de remarque, par contre, est le compte-rendu de Bryant (8) sur l'efficacité d'une colostomie de détournement dans le traitement du prolapsus : revoyant son premier patient six mois après l'installation de sa colostomie terminale, l'auteur constatait en effet que, pendant cet intervalle, le sphincter avait complètement récupéré son tonus normal et que, d'autre part, le prolapsus ne pouvait se reproduire même sous un effort violent. D'une telle observation, il concluait que la défécation contribuait à aggraver l'évolution de la maladie. Dès 1897, soit au cours des quatre premières années qui suivirent son application, vingt-neuf cas avaient déjà été rapportés, qui avaient ainsi été traités par fixation du sigmoïde à la paroi abdominale antérieure. L'opération fut finalement modifiée par von Eiselsberg (13), en 1902, qui proposa de réséquer une portion du sigmoïde avant de procéder à sa fixation ventrale.

Les techniques chirurgicales proposées au cours des deux décennies suivantes s'efforcèrent surtout d'améliorer et d'augmenter les moyens de fixation et de soutien du rectum à la fois par voie abdominale et par voie périnéale, ou encore par approche intrapelvienne ou extrapelvienne

S'il est ici permis de se demander jusqu'à quel point le chirurgien, dans le choix de sa technique opératoire, était guidé ou influencé par ce qu'il croyait être le mécanisme de production du prolapsus, il est cependant beaucoup plus vraisemblable d'admettre que seuls l'état général du patient et la disposition du chirurgien à courir les risques d'une laparotomie décidaient de quel côté serait dirigé l'acte opératoire. Une étude complète des divers procédés opératoires utilisés jusqu'alors (ce qui représente, en réalité, pour le prolapsus rectal les tout premiers débuts de son traitement chirurgical), fut faite par Alexis Moschowitz (30) en 1912. Celui-ci, inspiré probablement par les travaux contemporains de Cripps (10), fit sur le sujet du prolapsus rectal l'étude la plus sérieuse encore présentée et son exposé, devenu classique par la conception de hernie qu'il introduisait, devait servir de base à la majorité des nombreuses techniques opératoires ultérieurement proposées.

Moschowitz classait ainsi en quatre grands groupes les opérations jusqu'alors connues : il avait ainsi réuni, dans un premier groupe, toutes les opérations qui, d'une façon générale, se proposaient de rétrécir ou de resserrer l'orifice anal et qui comprenaient, outre la résection de la muqueuse et l'opération de Bier (5) destinée à réduire les dimensions de la sous-muqueuse, la résection elliptique de la muqueuse rectale de Delorme (11) et les résections en coin proposées par Diffenbach (12) et Roberts (35) ; également signalée se trouvait l'opération de Thiersch (39 et 40), dont le principe reposait sur l'insertion circonférentielle péri-anale d'un fil d'argent et qui, en raison de son efficacité à sténoser l'orifice, trouve encore une application dans le traitement actuel d'un prolapsus rectal muqueux ou réductible, chez un patient âgé présentant un mauvais risque opératoire.

Le second groupe, pour sa part, comprenait les opérations destinées à renforcer les moyens de soutien naturels de l'organe en restaurant, par voie périnéale, le plancher pelvien. Si la voie d'approche pouvait se situer en arrière (20) ou en avant (31) de l'orifice anal, la première étant toutefois préférée à la seconde, le support recherché était cependant toujours obtenu par le rapprochement des muscles releveurs de l'anus complété, dans l'opération de Beresnegowsky (3), par des portions des muscles fessiers.

Le troisième groupe, au contraire, intéressait les techniques qui visaient à fixer le rectum et, suivant la voie d'abord utilisée, était lui-même subdivisé en deux sous-groupes. Ainsi comprises dans les interventions qui empruntaient l'approche coccygienne se trouvaient, d'une part, les opérations de Verneuil (44), de Marchant (25) et de Ekehorn (14), qui se proposaient de fixer le rectum au sacrum ou aux téguments postérieurs, et, d'autre part, l'opération de Sick (38), qui consistait à insérer un tamponnement dans l'espace rétrorectal. Le second sous-groupe, par contre, comprenait toutes les techniques de fixation ou de suspension effectuées par voie abdominale ou intrapelvienne grâce à une laparotomie, et opposait surtout aux opérations de Jeannel (22), Weber (46) et Herzen (18), qui fixaient le sigmoïde à la paroi abdominale antérieure, le procédé de Roller (36), qui consistait à fixer le sigmoïde dans une poche rétropéritonéale de la fosse iliaque gauche. Enfin, légère addition aux techniques précédemment décrites, l'opération de Eiselsberg (13) recommandait une résection partielle du sigmoïde avant de procéder à la fixation du côlon restant.

Le quatrième et dernier groupe, finalement, tient compte des opérations radicales d'exérèse qui, préconisées par Weinlechner (47), Esmarch (15) et Mikulicz (28), rèsèquent le prolapsus.

D'autre part, en même temps qu'il apportait une classification aussi rationnelle des diverses variantes du traitement chirurgical, Moschowitz introduisit l'idée fondamentale que le prolapsus rectal était en réalité une hernie en glissade, dont la production et le glissement devaient être imputés à l'existence d'un cul-de-sac anormalement bas ou profond conduisant à l'inversion et au renversement de la paroi rectale antérieure : il considérait et décrivait d'ailleurs le résultat d'un tel glissement herniaire comme un prolapsus au dehors du rectum plutôt qu'un prolapsus du rectum. Dans son exposé maintenant classique, Moschowitz a en effet démontré que, à l'endroit où le rectum laissait la cavité abdominale, il existait un point faible naturel dans la *fascia transversalis* ou aponévrose pelvienne profonde. Partant d'un tel principe, Moschowitz soutenait ensuite que le péritoine, poussé par l'un ou l'autre des facteurs susceptibles d'augmenter la pression intra-abdominale, s'enfonçait d'abord dans la gaîne formée par le prolongement externe de l'aponévrose

pelvienne, entraînant ultérieurement à sa suite la paroi antérieure du rectum. Or, d'une part, la pression intra-abdominale se maintenant ou s'accentuant et, d'autre part, l'orifice anal représentant la voie de moindre résistance à la production de la hernie, la paroi antérieure du rectum s'y engageait alors, bientôt suivie de l'anneau complet qui constituera le véritable prolapsus. Insistant sur le fait que le prolapsus du rectum ne représente ainsi qu'une simple hernie, il n'est donc pas étonnant de constater que l'intervention préconisée n'a pour unique but que l'oblitération du sac herniaire par l'application, de l'intérieur, d'une série concentrique de sutures en bourse placées à même le plancher péritonéal. Un grand nombre d'interventions subséquentes comprendront d'ailleurs, dans le protocole de leurs temps opératoires, une semblable élévation (par oblitération simple ou excision) du cul-de-sac péritonéal.

L'opération de Moschowitz marquait certes une étape importante dans le traitement chirurgical du prolapsus rectal ; elle est d'ailleurs demeurée le modèle de nombreux travaux subséquents dans le domaine de la technique chirurgicale. Par la nouveauté de sa conception, elle a en outre complètement éclipsé à ce moment l'opération pourtant très simple et ingénieuse qu'avait proposée Lockhart-Mummery (23) deux ans plus tôt et dont le principe, basé d'ailleurs sur l'opération primitivement décrite par Sick (38), consistait dans ce cas dans la fixation postérieure du rectum en favorisant la fibrose des tissus périrectaux grâce à un état inflammatoire local provoqué par le tamponnement temporaire de l'espace présacré. Imputant toutefois l'entière responsabilité à la défaillance de l'aponévrose pelvienne et n'intéressant exclusivement que le sort de cette dernière, elle s'opposait cependant radicalement aux opérations ultérieures qui, par contre, ne devaient considérer dans la génèse du prolapsus du rectum que la part attribuable aux muscles releveurs de l'anus.

Le traitement du prolapsus rectal par amputation périnéale fut d'abord popularisé par Miles (29) en 1933, qui lui donna le nom de rectosigmoïdectomie. Dans la description de son opération, l'auteur insistait particulièrement sur les précautions à prendre pour ne pas endommager les sphincters et surtout les points de fusion entre les muscles

releveurs de l'anus et la couche musculaire externe de la paroi rectale, de l'intégrité desquels dépendrait en effet le contrôle subséquent sur le contenu intestinal. Par suite des résultats immédiats favorables qu'elle semblait apporter, n'ayant donné lieu qu'à une seule mortalité et à une seule récidive sur trente et un cas, l'opération fut donc favorablement acceptée et devint ainsi rapidement populaire, supplantant l'opération que McCann (26) avait proposée cinq ans plus tôt et qui consistait tout simplement à resserrer les fibres antérieures du sphincter externe et à rapprocher ensemble les deux muscles releveurs de l'anus par des sutures tendues entre le rectum et le vagin.

Quelques années plus tard, s'opérait cependant un retour aux opérations transabdominales, intéressant encore principalement, toutefois, l'action des muscles releveurs de l'anus. L'intervention que Graham (16) décrivait, par exemple, consistait, après division du péritoine du cul-de-sac de Douglas, à suturer ensemble les bords internes des muscles releveurs de l'anus en avant du rectum, qui lui-même était secondairement suturé de chaque côté à chacun des releveurs. La suspension du sigmoïde, primitivement décrite par Ludlow (24) et Weber (46) sous les noms de sigmoïdopexie, a également été tentée, après ascension forcée du côlon sigmoïde et fixation dans la fosse iliaque gauche, mais sans résultats appréciables et récidive habituelle du prolapsus (1).

Il ressort donc que l'évolution de la compréhension de la nature même du prolapsus rectal a été, depuis ses tout premiers débuts, très lente et peu progressive. Il est vrai qu'il a été plusieurs fois confirmé que l'affection se rencontre beaucoup plus fréquemment chez la femme que chez l'homme, soit pour être plus précis et suivant la plupart des auteurs dans une proportion de six pour un ; qu'elle tend à se manifester chez l'homme à un âge plus jeune ; que les maladies fonctionnelles ou organiques, de même que la gestation et la parturition, n'apparaissent pas représenter autant de facteurs prédisposants. Autant de connaissances cliniques qui éclairent cependant bien peu sur les principes mêmes qui doivent diriger sa thérapeutique.

Si le traitement du prolapsus rectal est demeuré longtemps stationnaire et insuffisant et si, d'autre part, l'acceptation de sa cure chirurgicale est encore récente et imprécise, une revue complète du sujet

permettrait toutefois de découvrir les descriptions de plus d'une cinquantaine de procédés différents qui, au cours des seules dernières années, ont été recommandés, ou du moins proposés, comme traitement de choix de cette affection. De ces procédés, si la plupart sont ou, encore, ont été utilisés de façon extensive, seulement cinq, toutefois, sont d'un usage général. Il convient donc de vouloir faire quelque tentative pour apprécier les résultats que comportent les différentes mesures thérapeutiques préconisées.

Or on s'aperçoit rapidement que si, en général, le taux de mortalité est très bas, le taux de récidive s'avère, au contraire, excessivement élevé. Réunissant à ce sujet l'opinion de différents auteurs (21, 41 et 49), il est ainsi possible de constater que, parmi trente patients soumis à l'opération de Lockhart Murmmery, un est mort, alors que les vingt-neuf autres ont fait une récidive ; que les trois patients retracés qui ont subi l'opération de McCann ont tous fait une récidive ; que parmi six patients traités par la méthode de Moschowitz, un est mort, quatre ont récidivé, et le seul cas heureux avait d'ailleurs eu comme mesure additionnelle, une suture de ses muscles releveurs ; enfin que des huit cas où une sigmoïdopexie a été faite, tous ont fait une récidive, même si deux d'entre eux avaient en même temps bénéficié d'une oblitération de leur cul-de-sac de Douglas suivant le procédé de Moschowitz. Enfin Brintall (7), dans un travail où il expose une méthode combinant à la fois les approches abdominale et périnéale, rapporte huit récidives parmi onze cas traités par l'opération de Moschowitz.

S'il semble permis de conclure, en s'appuyant sur de telles évidences, que ces quatre genres d'opérations, pourtant d'usage courant, apparaissent absolument inefficaces dans le traitement du prolapsus rectal, et que leur succès occasionnel ne peut en aucune façon justifier leur emploi prolongé, il n'est pas moins certain que la grande majorité des interventions proposées s'accompagne également soit d'un taux de morbidité, soit d'un taux de récidive qui devrait finalement déterminer la nécessité de leur abandon. Telle est donc notre intention de présenter une méthode qui, bénigne dans sa conception, rapide dans son exécution et sûre dans sa technique, permettra une correction facile, permanente et asymptomatique du prolapsus rectal.

2. *Le prolapsus génital :*

La connaissance des perturbations relatives à la position de l'utérus est fort ancienne et peut même être retracée jusqu'à une époque très reculée de l'ancienne Égypte (3500-670 A.C.). Les papyrus d'Ebers situent, d'autre part, vers 1760-1550 A.C. la première description, nécessairement très sommaire, du prolapsus utérin. L'affection apparaît également décrite un peu plus tard (900-300 A.C.) dans les écrits de Susruta, de l'Inde, qui suggère même, comme méthode de traitement, que les parties génitales ainsi descendues soient d'abord lubréfiées avec du beurre fondu, puis lavées au lait chaud, après quoi le prolapsus devrait être replacé et maintenu dans sa position par un bandage approprié.

Avec l'avènement d'Hippocrate (450-370 A.C.), naissait cependant un nouveau mode de traitement, qui devait d'ailleurs représenter la première tentative chirurgicale à la thérapeutique du prolapsus : dans son *Traité sur la Médecine*, où il donnait une description magistrale du prolapsus et des autres anomalies de position de l'utérus, celui-ci préconisait en effet de scarifier d'abord la muqueuse vaginale sur laquelle il appliquait ensuite certains médicaments ; après l'opération, qui se terminait par le replacement du prolapsus, la patiente, munie d'un support périnéal réalisé à l'aide d'un bandage approprié, était immobilisée pendant quelque temps dans un lit dont le pied était maintenu élevé. L'idée d'une telle technique était de produire un léger état inflammatoire de la muqueuse vaginale et, grâce au processus de cicatrisation qui en résultait, d'obtenir ainsi un rétrécissement secondaire du vagin qui, selon l'auteur, s'était effectivement avéré efficace dans plusieurs cas à retenir le prolapsus, prévenant ainsi sa récidive. Il faut convenir ici que pareil procédé, tout palliatif qu'il était, était cependant loin de répugner, surtout si on le compare à la formule « orthopédique » de traitement proposée à une époque beaucoup plus récente (presque contemporaine) par von Winckel (147) et qui consistait à empêcher la descente du prolapsus à l'aide d'un morceau de bœuf introduit dans le vagin.

L'emploi du pessaire dans le traitement du prolapsus remonte aussi loin qu'aux XVI^e^ et XVII^e^ siècles, mais il n'a véritablement atteint

son apogée qu'au XIX^e siècle, avec l'introduction du pessaire de caoutchouc. Or, par suite de l'irritation locale intense dont s'accompagnait rapidement l'insertion vaginale de ce dernier, entraînant secondairement l'ulcération de la muqueuse et un écoulement leucorrhéique abondant qui, peu à peu, érodait le caoutchouc peu compact du pessaire, il advint toutefois qu'une innovation encore plus importante fut ultérieurement apportée dans ce domaine avec l'avènement de pessaires faits de matériaux plus consistants, soit de porcelaine ou de caoutchouc très dur, qui, d'une part, ne produisaient pas la même irritation que le caoutchouc mou antérieurement utilisé, ni d'autre part n'étaient affectés aussi rapidement par l'écoulement leucorrhéique. Point n'est nécessaire d'insister sur le fait que la structure même du pessaire connut à cette époque un nombre incalculable de modalités, représentant autant de variations personnelles apportées à la description primitive, allant ainsi d'un simple anneau aux appareils les plus compliqués munis de divers accessoires, comme par exemple des supports, des ressorts, etc. Il fut vite possible de s'apercevoir, cependant, que le traitement orthopédique du prolapsus n'était pas sans présenter de graves inconvénients, tant de la part du pessaire qui était une cause fréquente de leucorrhée abondante et d'ulcérations étendues de la muqueuse, que pour la patiente elle-même qui se trouvait fort incommodée par la fréquence des examens et la nécessité des irrigations vaginales qu'un tel mode de traitement supposait. De plus, comme dans bien des cas la prothèse était laissée en place pendant un temps assez long (parfois des années), il s'avérait souvent très difficile de les en retirer, devenant même nécessaire parfois de scier (62) le pessaire avant de procéder à son extraction, procédure qui, il faut l'admettre, pouvait être extrêmement laborieuse et, de plus, pouvait lacérer sérieusement la muqueuse.

Il s'ensuivit donc qu'à une époque encore assez contemporaine, la thérapie chirurgicale du prolapsus s'avérait le meilleur mode de traitement, alors que l'emploi du pessaire, dont la vogue périclitait de façon plutôt tragique, était de plus en plus réservé aux exigences d'un traitement palliatif, en accord d'ailleurs avec des indications bien précises qui pouvaient relever soit de l'âge avancé ou de la grande fragilité de la patiente chez qui le traumatisme d'une intervention chirurgicale devait

être évité ; soit du désir de grossesses ultérieures, avec cette réserve cependant qu'une fois ce désir satisfait, l'anomalie devait être traitée chirurgicalement (83) ; soit enfin de l'état de grossesse de la patiente, où comme l'ont signalé Rydberg (120) et Klawans (88), l'usage d'un pessaire peut parfois avoir quelque valeur.

La première opération pour prolapsus, pratiquée par Gérardin (23 et 74) en 1823, consista dans la cautérisation des parties génitales prolabées suivie de l'oblitération de l'orifice du vagin. Cette technique, de conception assez radicale, devait cependant ressembler étrangement à l'opération décrite ultérieurement à la fois par Neugebauer et Le Fort. Quelques années plus tard (1831), Hemming, au contraire, préconisait de traiter les cas de prolapsus par la résection de la paroi vaginale antérieure et suturait l'un à l'autre des bords de la muqueuse réséquée, de façon à obtenir un rétrécissement circulaire du canal vaginal. Cette opération était bientôt suivie par l'introduction de la colporraphie postérieure à la description de laquelle avaient participé plusieurs chirurgiens, dont Killian, Emmet et Sims. Enfin, au tout début de la seconde moitié du XIX^e siècle, Huguier et Rizzoli introduisaient l'amputation du col, mais c'est Sims en 1856 qui, le premier, proposa de suturer le col ainsi amputé à la paroi vaginale.

Jusqu'au dernier quart du siècle précédent, le traitement chirurgical du prolapsus se résumait donc à la colporraphie antérieure ou postérieure (61) et, plus rarement, à l'amputation du col utérin. Il reste toutefois que la principale préoccupation concernait le rétrécissement de la muqueuse vaginale et qu'aucune attention n'avait encore été portée au rôle des structures plus profondément situées, dont les muscles et le tissu conjonctif. D'ailleurs, l'idée première de telles opérations plastiques pratiquées sur le vagin était généralement de permettre ou de faciliter l'usage ultérieur d'une forme de pessaire.

La chirurgie du prolapsus utérin connut cependant une nouvelle orientation avec la venue de Archibald Donald (63, 64 et 65), de Manchester, qui pensa de combiner, dans une seule opération, la colporraphie antérieure et postérieure et l'amputation du col. Suivant une telle opération, il constatait que le port d'un pessaire n'était plus du tout requis et en concluait qu'en toute vraisemblance, la patiente était com-

plètement guérie. Puis, réalisant peu après l'importance primordiale des plans tissulaires profonds, il compléta, d'une part, la colporraphie antérieure en suturant ensemble le tissu paracervical sur la face antérieure du col, produisant ainsi un raidissement de la base des ligaments larges et une antéflexion de l'utérus ; et, d'autre part, la colporraphie postérieure en rapprochant sur la ligne médiane les muscles releveurs de l'anus, dont la réunion ne manquerait certes pas d'améliorer, de façon très satisfaisante, le mode de soutien de l'utérus. L'opération fut ultérieurement quelque peu modifiée par Fothergill (68, 69 et 70), associé de Donald, qui proposa de réunir les incisions de l'amputation cervicale et de la colporraphie antérieure, permettant ainsi une meilleure visualisation du tissu paracervical ; c'est également à Fothergill que revient le mérite d'avoir établi, élucidé et précisé les bases anatomiques de l'intervention.

L'opération de Donald connut une popularité considérable, bien qu'en réalité son usage ne franchit que beaucoup plus tard les frontières de son pays d'origine. Des rapports ultérieurs par Lacey (94) et Shaw (125, 126 et 127) vinrent d'ailleurs confirmer l'enthousiasme du groupe de Manchester et affirmèrent qu'au moins quatre-vingt-quinze pour cent des femmes de plus de cinquante ans soumises à l'opération avaient complètement été libérées de leurs symptômes. Le succès de l'opération fut finalement garanti par l'expansion et la popularité toujours croissante qu'elle devait connaître au cours des vingt dernières années dans la plupart des pays du monde, particulièrement en Allemagne (56, 102, 122 et 123), aux États-Unis (71, 72, 75, 87, 109, 110, 111, 112, 113, 114 et 130), en Norvège (85) et en Suède (52, 115, 133, 139 et 145).

C'est en effet l'opinion générale des auteurs cités que l'opération de Manchester, tout en étant d'une technique très simple, répond parfaitement aux exigences anatomiques du traitement. De plus, elle ne s'oppose ni au coït, ni à la grossesse, ni à l'accouchement, et l'incidence des récidives est comparativement très basse. A l'encontre de l'opinion du groupe de Manchester cependant, qui considère que la technique est applicable à tous les cas de prolapsus, il semble exister dans la littérature un doute général relativement à son indication dans le cas d'un prolapsus total. Un autre point de litige également serait représenté

par l'amputation du col qui, selon certains auteurs, serait une cause fréquente de troubles obstétricaux (dystocie, tendance à l'avortement) chez les femmes où l'état gravidique est encore possible. Cette objection avait déjà été prévue dans l'exposé même de la technique opératoire, où il était dit que l'amputation du col, bien que représentant un temps important et nécessaire de l'opération, pouvait dans certains cas être exclue du protocole, comme par exemple dans le cas d'un prolapsus sans allongement ou hypertrophie du col, chez une jeune patiente qui désire d'autres enfants. C'est dans le but de remédier à ces mêmes complications que certains auteurs (79) ont, par la suite, substitué l'amputation du col à une simple cautérisation. Enfin, qu'il suffise de mentionner que, au cours des quelques années qui ont suivi l'introduction de la technique, il fut parfois nécessaire de recourir à quelque forme de fixation abdominale complémentaire de l'utérus, dans les cas où l'opération n'avait pas réussi à procurer l'antéflexion désirée.

Quelques années avant que ne soit mise au point l'opération de Manchester, Neugebauer (104) en Allemagne et Le Fort (96) en France décrivaient, à quelques années d'intervalle, une autre forme de traitement qui, de conception fort ingénieuse, ne devait cependant pas connaître une expansion aussi heureuse par suite précisément des limites beaucoup plus restreintes de ses indications. L'intervention qu'ils proposaient, désignée d'abord par ses auteurs sous le nom de colpectomie subtotale et connue maintenant comme l'opération de Neugebauer-Le Fort, consistait uniquement dans une oblitération partielle du vagin (dont le principe premier avait d'ailleurs été émis et appliqué antérieurement par Simon (128), Spiegelbert (131 et 132) et Hégar (80) ne laissant perméables, pour l'écoulement des sécrétions, que deux petits canaux latéraux qui remontaient jusqu'à la portion sous-vaginale du col. Ainsi réalisée, l'opération était d'une technique simple, très peu choquante pour la patiente et ne comportait qu'une incidence très faible de récidive. Il faut admettre, cependant, qu'elle présentait par contre de sérieux inconvénients, en empêchant d'abord le coït, et en rendant ensuite difficiles sinon impossibles le diagnostic et le traitement de toute lésion maligne susceptible de se développer subséquemment au niveau de l'utérus, rendu inaccessible par voie vaginale, l'opération devenant ainsi

absolument contre-indiquée au moindre soupçon de la présence possible d'une telle lésion. D'autre part, par suite de l'incontinence dont s'accompagnait parfois l'opération et qui apparaissait devoir être attribuée à une traction sur le sphincter occasionnée par une excision trop poussée de la muqueuse vaginale à la hauteur de l'orifice urétral, Labhardt (93), tout récemment, modifiait quelque peu la technique originale en remplaçant les deux canaux latéraux par un seul canal qui, médian et plus large, devait ainsi prévenir toute traction indésirable sur la région urétrale (100).

En acceptant comme principale indication l'existence, chez une femme âgée, d'un prolapsus total étendu, il est exact de dire que l'opération de Neugebauer-Le Fort a été, jusqu'à un certain point, largement pratiquée dans la plupart des pays à travers le monde (51, 55, 84, 91, 92, 98, 99, 101 et 140), avec toutefois toute la réserve ou la prudence qu'implique nécessairement la notion de malignité éventuelle de l'utérus.

Un troisième mode de traitement prit naissance vers la fin du XIX^e siècle quand Watkins (141 et 142) adapta à la cure du prolapsus le principe que Freund appliquait depuis déjà quelques années dans ses opérations pour fistules vaginales et qui consistait, après sa mobilisation à travers la paroi vaginale, à fixer le corps de l'utérus à la manière d'un tampon à l'orifice de la fistule. L'opération de l'interposition antérieure ou vésico-vaginale de l'utérus, telle que décrite par Watkins et utilisée ultérieurement par Wertheim (143 et 144) et Schauta (121), fut considérée longtemps comme la technique la plus appropriée à procurer un support satisfaisant au prolapsus vésical des femmes très âgées présentant de volumineuses cystocèles. Il résultait cependant de l'emploi de l'opération que l'utérus, d'une part, était de dimensions suffisantes pour offrir un tel support et que la patiente, d'autre part, avait complété son cycle génital, l'interposition utérine représentant en effet une incompatibilité absolue à l'évolution normale de l'état gravidique.

Il serait certes inexact de dire que l'opération n'a pas connu un grand succès, car les nombreux travaux publiés sur le sujet tant aux États-Unis (53, 54, 66, 95, 119 et 124), qu'en Allemagne (76, 143 et 144) et dans les pays scandinaves (60, 67, 90, 103, 106 et 138) sont une preuve

de la popularité considérable dont elle a joui au cours des trois premières décades de ce siècle. A l'heure actuelle, cependant, et malgré les modifications importantes apportées à la méthode par Kjelland (105), sous forme de colpopérinéorraphie avec ou sans amputation du col, elle a été supplantée pratiquement partout par la technique beaucoup plus simple de l'opération de Manchester (77, 81 et 82).

Contrairement à la technique précédente, l'interposition postérieure ou rectovaginale de l'utérus n'a fait naître aucun enthousiasme et est demeurée pratiquement inusitée. Sjovall (129), qui seul semble avoir rapporté quelques cas où la technique fut utilisée, insiste cependant sur le fait que l'opération pourrait parfois être de quelque valeur dans les cas d'entérocèles ou de rectocèles importantes qui ne s'accompagnent pas de prolapsus antérieur. Il reste, toutefois, que l'opération de l'interposition utérine postérieure est limitée à des indications très restreintes.

Enfin, avec la fin du XIX^e siècle, naissait une ère tout à fait nouvelle où, dans quelques opérations pour prolapsus, furent utilisés des principes complètement différents de ceux qui, jusqu'ici, avaient servi de base aux diverses techniques qui revendiquaient, chacune avec ses raisons, le monopole de la thérapie chirurgicale de l'anomalie. Des opérations plastiques et reconstructives, le traitement allait en effet évoluer vers une chirurgie radicale, procédant à l'exérèse de l'organe déplacé. L'intervention, pratiquée pour la première fois par Samuel Choppin et rapportée plus tard par Patterson (1876), consista d'abord uniquement dans l'excision de l'utérus « par le vagin », avec suspension subséquente du dôme vaginal dans ce qui restait des annexes et des ligaments de l'organe. Or l'hystérectomie ne représentant en elle-même aucune forme de traitement du prolapsus vaginal, il devient une phase essentielle de cette opération de bien fixer solidement le dôme du vagin. L'intervention est d'ailleurs terminée généralement par une colpopérinéorraphie conventionnelle.

Cette méthode de traitement, désignée sous le nom d'hystérectomie vaginale, a dès son apparition connu une expansion rapide et toujours croissante, particulièrement aux États-Unis, où elle est d'un usage général (58, 59, 78, 86, 110, 116, 117, 134 et 146), en Angleterre (97) et en Allemagne (89 et 107). Il faut convenir qu'elle représente un

excellent mode de traitement chez les personnes âgées où, pour une raison ou pour une autre, l'ablation de l'utérus devient indiquée, comme par exemple dans le doute d'une lésion maligne.

C'est donc dire que les principales techniques du traitement chirurgical du prolapsus, notamment l'opération de Manchester, l'opération de Neugebauer-Le Fort, l'interposition utérine, et l'hystérectomie vaginale, ne datent que des dix dernières années du XIX^e siècle et qu'en réalité leur emploi ne fut largement répandu et accepté, toutefois, qu'à une période assez avancée du siècle actuel. Car, même au début de ce siècle, il était encore d'usage général de traiter les cystocèles et les rectocèles par les seuls moyens de la colporraphie antérieure et postérieure, et en accordant très peu d'attention souvent aux structures profondes importantes représentées par les muscles et le tissu conjonctif.

D'autre part, une revue de la littérature contemporaine montre que la grande majorité des publications concernant le traitement du prolapsus utérin consiste essentiellement en rapports et analyses de séries toujours plus considérables de cas apportant et discutant les résultats éloignés obtenus avec les quatre méthodes conventionnelles de traitement mentionnées plus haut. D'ailleurs, si certaines modifications ont pu être apportées à ces mêmes méthodes, elles sont pour la plupart de peu d'importance ou de valeur, et les techniques vraiment nouvelles à être décrites au cours des dernières années sont extrêmement rares et peu nombreuses.

En 1937, aux États-Unis, Richardson (118) tenta vainement de populariser une méthode assez complexe qui avait d'ailleurs été primitivement décrite par Spalding en 1919. L'intervention consistait surtout, après amputation transvaginale du col et du corps de l'utérus, à procéder d'abord à l'interposition de la portion restante de l'isthme auquel étaient subséquemment suturés les trompes, les ligaments ovariens ainsi que les ligaments ronds, et ensuite à suturer ensemble l'aponévrose pubocervicale au-dessous de l'uretère, de la base de la vessie et de la portion restante de l'utérus. Il ne fait aucun doute que l'opération, dont Te Linde (135 et 136) recommanda l'usage dans certains cas, était de technique plutôt difficile et ne pourrait jamais être pratiquée de façon routinière.

Ocejo (108), en 1951, proposa également un autre type d'opération par interposition, dont la particularité consistait ici, après amputation du col et excision de l'endomètre du corps de l'utérus, à utiliser comme matériau d'interposition la masse du muscle utérin restant.

De Parcelone, enfin, Conill (57) décrivit en 1952, à l'intention toute particulière des personnes d'âge avancé, une méthode ambulatoire de traitement qui, se résumant à une simple colpoépisiocleisis, pouvait sans inconvénient être pratiquée sous anesthésie locale au département même de consultation externe, n'obligeant par ailleurs la patiente à aucune forme d'inactivité ou de repos postopératoire. L'auteur insistait cependant sur ce point que l'opération devenait absolument contre-indiquée dans le cas de toute érosion douteuse de la portion sous-vaginale du col ou du moindre soupçon d'une lésion maligne de l'utérus. Enfin, bien qu'il n'y ait eu encore aucune série importante de rapportée quant à l'efficacité même de la méthode, Conill soutenait avoir obtenu, avec ce simple procédé, des résultats très satisfaisants, que l'expérience plus récente de Tunis (137) semble d'ailleurs vouloir confirmer.

On peut donc dire, en résumé, qu'au cours des dernières années, l'opération de Manchester fut de plus en plus adoptée un peu partout à travers le monde et qu'elle représente actuellement, en Europe du moins, la forme idéale et préférée de traitement ; jusqu'ici cependant, il semble que seule l'école de Manchester la considère comme méthode universelle s'adaptant à toutes les formes de prolapsus. En Amérique, par contre, la tendance générale semble préconiser et lui préférer l'hystérectomie vaginale. L'opération de Neugebauer-Le Fort continue, pour sa part, à être considérée comme une des meilleures méthodes de traitement dans les cas de prolapsus étendus chez des femmes d'âge avancé. Quant aux opérations d'interposition, enfin, elles ont perdu considérablement de popularité et sont devenues pratiquement inusitées, bien qu'un tel procédé puisse encore cependant être utilisé avec avantage dans certains cas, comme par exemple dans les récidives importantes de cystocèle chez les patientes d'un certain âge.

Ce court rappel historique de son traitement, complété par une revue assez extensive de la littérature sur le sujet, ont montré que le prolapsus utérin représente en réalité une affection extrêmement complexe pour

laquelle chirurgiens et gynécologues ont longtemps cherché à imaginer une méthode satisfaisante de traitement. Or, au début de toute étude sur le prolapsus utérin, il faut se rappeler que, en règle presque générale, la descente de l'utérus est précédée par la chute des parois antérieure ou postérieure du vagin (colpocèle), qui en réalité commande l'abaissement de l'utérus, comme d'ailleurs celui des autres viscères : de la vessie (cystocèle, par colpocèle antérieure) et du rectum (rectocèle, par colpocèle postérieure). D'où il résulte qu'il ne s'agit point ordinairement du prolapsus de l'utérus seul, mais bien de prolapsus vagino-utérin, de prolapsus génital et, parfois, d'un prolapsus total des organes pelviens.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Une revue historique du traitement du prolapsus rectal montre d'une façon non équivoque la complexité du problème. Il n'est pas certain que la grande majorité des interventions proposées, soit par le taux de mortalité dont elles s'accompagnent, soit par le taux de morbidité qu'elles entraînent, soit enfin par le taux de récidive qui s'ensuit, ne doive être finalement rejetée en faveur d'une technique à la fois plus simple et plus sûre. Telle est donc notre intention de présenter une méthode qui, bénigne dans sa conception, rapide dans son exécution, et sûre dans sa technique, permettra une correction facile, permanente et asymptomatique du prolapsus rectal.

D'autre part, comme la méthode que nous allons décrire peut aussi bien s'appliquer indifféremment à l'un ou l'autre des organes de la région pelvienne et que, d'autre part, le prolapsus de l'utérus et du vagin a toujours été et demeurera assurément une maladie commune qui ne connaît pas encore de méthode entièrement satisfaisante de traitement, nous avons choisi de rendre cette étude complète en traitant ici, d'une façon générale, du prolapsus des organes intrapelviens.

Une telle étude portant sur un aspect aussi vaste de la pathologie pelvienne présuppose évidemment, à son origine, une connaissance parfaite de l'anatomie de la région elle-même ainsi que des différents organes qui y sont contenus, en même temps qu'une absolue compréhension des principales fonctions physiologiques qui s'y trouvent assurées. Il conviendra donc de rappeler succinctement, à côté des caractères purement

anatomiques, les propriétés physiologiques de la région pelvienne, et de situer dans le cadre de sa pathologie l'affection dont il sera surtout question au cours de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

A. *Prolapsus rectal :*

1. AIRD, I., A companion in surgical studies, p. 753, *E. and S. Livingstone, Ltd.*, Édimbourg, 1949.
2. AUFFRET, M., *Prog. méd.*, **10** : 650, 1882.
3. BERESNEGOWSKI, N., *Archiv. f. klin. Chir.*, **91** : 627, 1909.
4. BERG, J., *Svenska Lakaresallskapets Forbandlingar*, p. 19, 1892.
5. BIER, K. G., *Deutsche med. Wocbenschr.*, **11** : 414, 1904.
6. BILLROTH, T., *Beilage zum Centralbl. f. Chir.*, **24** : 1888.
7. BRINTNALL, E. S., Surgical treatment of complete rectal prolapse, *Arch. Surg.*, **65** : 816, 1952.
8. BRYANT, J. D., *Ann. Surg.*, **26** : 165, 1897.
9. BUTLER, E. C. B., *Proc. R. Soc. Med.*, **47** : 521, 1954.
10. CRIPPS, H., *Brit. Med. J.*, **1** : 447, 1887.
11. DELORME, E., *Bull. Soc. de chir. Paris*, **24** : 1901.
12. DIEFFENBACH, J. F., Die Operative Chirurgie, Leipzig, 1848.
13. EISELSBERG, F., *Archiv. f. klin. Chir.*, **67** : 745, 1902.
14. EKEHORN, G., *Arch. f. klin. Chir.*, **89** : 463, 1909.
15. ESMARCH, F., Deutsche Chirurgie, Lief 48.
16. GRAHAM, R. R., *Ann. Surg.*, **115** : 1007, 1942.
17. GROSS, S. D., System of surgery, *Henry C. Lea*, **2** : 639, 1872, Philadelphie.
18. HERZEN, A., *Wjestnik, Chir.*, **20** : 1901.
19. HEY, W., Practical observations in surgery, p. 262, *James Humphreys*, Philadelphie, 1805.
20. HOFMAN, C., *Zentrlbl. f. Chir.*, **35** : 905, 1905.
21. HUGHES, E. S. R., *Proc. R. Soc. Med.*, **42** : 1007, 1949.
22. JAENNEL, M., *Gazette hebd. méd. et chir.*, **27** : 246, 1890.
23. LOCKHART-MUMMERY, J. P., *Lancet*, **1** : 641, 1910.
24. LUDLOW, *Arch. f. klin. Chir.*, **60** : 717, 1900.
25. MARCHAND, G., *Bull. mém. Soc. chir. de Paris*, **16** : 288, 1900.
26. MCCANN, F. J., *Lancet*, **1** : 1072, 1928.
27. MCLEON, K., *Lancet*, **2** : 177, 1890.
28. MIKULICZ, J., *Arch. klin. Chir.*, **38** : 74, 1888.
29. MILES, W. E., Rectosigmoidectomy as a method of treatment for procidentia recti, *Proc. Roy. Soc. Med.*, **26** : 1445, 1933.
30. MOSCHCWITZ, A. V., The pathogenesis, anatomy, and cure of prolapse of the rectum, *Surg., Gynec. and Obst.*, **15** : 7, 1912.
31. NAPALKOW, I., I. Russ. Chirurgen Kongresz, Moskow, 1901.
32. NICOLADONI, I., *Weiner med. Press*, **26** : 1885.
33. PARÉ, A., Sur la chute du fondement, 1634.
34. PARÉ, A., The workes of that famous chirurgion, *Trans. Th. Johnson*, Londres, 1634.
35. ROBERTS, J. B., *Ann. Surg.*, **11** : 255, 1890.

36. ROLLER, J., *Zentralbl. f. Chir.*, **32** : 564, 1903.
37. SSLMON, F., Practical observations on prolapsus of the rectum, Londres, 1831.
38. SICK, P., *Zentralbl. f. Chir.*, **36** : 1225, 1909.
39. THIERSCH, C., *Verb. deutsch. Naturf. w. Arzte. Vers. zu Halle*, 44, 1890.
40. THIERSCH, C., *Berliner klin. Wochenschr.*, **28** : 1002, 1891.
41. THOMPSON, H. R., *Proc. R. Soc. Med.*, **42** : 1011, 1949.
42. TREVES, F., *Lancet*, **2** : 396, 1890.
43. TREVES, F., *Lancet*, **2** : 454, 1890.
44. VERNEUIL, A., *Bull. Acad. méd.*, **10** : 1889.
45. VICARY, T., The englishman's treasure, édition de 1626, Londres.
46. WEBER, F., *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, **72** : 500, 1904.
47. WEINLECHNER, F., *Verhandlungan der K. K. Gesellschaft der Artzte zu Wein*, 8 juin 1833.
48. WISEMAN, R., Severall chirurgicall treatises, Londres, 1676.
49. WRIGHT, A. D., *Proc. R. Soc. Med.*, **42** : 1005, 1949.
50. WOODALL, J., The surgion's mate, or a treatise discovering faithfully and plainely the due contents of the surgion's chest, the uses of the instruments, the vertues and operations of the medicines, the cure of the most frequent diseases at sea, Londres, 1617.

B. *Prolapsus génital :*

51. ADAMS, H. D., Total colpocleisis for pelvic eventration, *Surg., Gynec. and Obst.*, **92** : 321, 1951.
52. AHLTORP, G., A. Contribution to the question of operative treatment of genital prolapse, *Acta Obst. Gynec. Scandinav.*, **13** : 368, 1934.
53. BRADY, L., Results with the Watkins interposition operation in the treatment of prolapsus uteri, *Surg., Gynec. and Obst.*, **43** : 476, 1926.
54. BRADY, L., In defense of the uterine interposition operation, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **56** : 939, 1948.
55. BROCQ, P., et DU PEAUX, B., Nouvelle statistique d'opérations de Le Fort ; résultats de 14 cas de cloisonnement large du vagin pour prolapsus génital complet chez des femmes âgées, *Bull. Soc. obst. et gynéc.*, **24** : 128, 1935.
56. BURGER, K., Zur Frage der Prolapsoperationem, *Geburtsh. u. Fraeunh.*, **9** : 549, 1949.
57. CONILL, V., Ambulatorische Kolpoepisiokleisis bei senilen Prolapsus, *Zetschr. Geburtsh. u. Gynäk.*, **136** : 113, 1952.
58. COUNSELLER, V. S., Surgical treatment of uterine prolapse, *Surg. Clin. North America*, **18** : 1143, 1938.
59. COUNSELLER, V. S., Vaginal hysterectomy : indications, advantages and surgical technic, *Obst. and Gynec.*, **1** : 84, 1953.
60. DAMM, P., On the operative treatment of prolapse, with special reference to the interposition method, *Acta Obst. Gynec. Scandinav.*, **7** : 179, 1928.
61. DAMREUTHER, W. T., Transverse plication of the rectum for reduction of large rectoceles, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **43** : 286, 1942.
62. DAMIELSON, C. O., Prolapse of the uterus and vagina. Clinical and therapeutic aspects, *Acta Obst. Gynecol. Scand.*, **36** : suppl. 1, 1957.
63. DONALD, A., The operative treatment of prolapse of the uterus and vagina, *J. Obst. and Gynæc. Brit. Emp.*, **1** : 312, 1902.
64. DONALD, A., Operation on cases of complete prolapse, *J. Obst. and Gynæc. Brit. Emp.*, **13** : 195, 1908.

65. DONALD, A., A short history of the operation of colporrhaphy, with remarks on the technique, *J. Obst. and Gynæc. Brit. Emp.*, **28** : 256, 1921.

66. EVERETT, H. S., End results with the Watkins interposition operation, *Surg., Gynec. and Obst.*, **61** : 403, 1935.

67. FORSSNER, H. J., Interpositio vesico-vaginalis uteri in genital prolapse. A new technique in operating by Dr. Harald Natvig, *Acta Obst. Gynec. Scandinav.*, **1** : 260, 1922.

68. 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.

69. FOTHERGILL, W. E., Anterior colporrhaphy and amputation of the cervix combined as a single operation in the treatment of genital prolapse, *Am. J. Surg.*, **29** : 161, 1915.

70. FOTHERGILL, W. E., The end results of vaginal operations for genital prolapse, *J. Obst. and Gynæc. Brit. Emp.*, **28** : 251, 1921.

71. FRANK, R. T., The selection of appropriate for the cure of prolapse, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **24** : 574, 1932.

72. FRANK, R. T., Certain outstanding trends in gynecology during the past forty years, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **4** : 574, 1940.

73. GÉRARDIN, N. V. A., Mémoire relatif à un nouveau procédé pour la cure radicale de la descente de l'utérus, *C. R. Académie royale de médecine, Arch. gén. méd., Paris*, **8** : 132, 1825.

74. GÉRARDIN, N. V. A., Description d'une nouvelle opération pour la cure du prolapsus utérin, *C. R. Académie royale de médecine, Gaz. méd., Paris*, 2e série, **3** : 558, 1835.

75. GOLDBERGER, M. A., et ZAKIN, D., Prolapse of uterus : review of 722 cases treated by parametrial fixation operation, *J. Mt. Sinai Hospital*, **17** : 571, 1951.

76. GRANZBAUER, H., Unsere methode der Interpositio vasico-vaginalis uteri, *Geburtsh. u. Frauenh.*, **12** : 905, 1949.

77. GREENHILL, J. P., Editor's note in *The Year Book of Obstetrics and Gynecology*, 1953-54, 1954-55.

78. GWILLIM, C. N., Hysterectomy in non-malignant conditions in modern trends in obstetrics and gynæcology, 1950.

79. HARDIMAN, B. C., Surgery for uterine prolapse, *Modern Med. Can.*, **11** : 50, 1956.

80. HEGAR, A., Veber Operationen bei Prolapsus, *Arch. Gyn., Berl.*, **6** : 319, 1874.

81. HELD, E., Role of vaginal hysterectomy in operation for prolapse, *Gynæcologia*, **130** : 22, 1950.

82. HELD, E., One thousand plastic operations, *Gynæcologia*, **133** : 257, 1952.

83. HEPP, J., The management of uterovaginal prolapse in women desirous of having children, *Transact. Internat. and Fourth Am. Congress on Obst. and Gynec.*, 1950.

84. HOYME, S., Eine Kritische Betrachtung der operativem Behandlung des Prolapses alter Frauen nach Neugebanuer-Le Fort, *Zentralbl. Gynäk.*, **74** : 1589, 1952.

85. JACOBSEN, A. H. I., Uterusprolapsoperasjon a. m. Fothergill, *Nordisk Medicin*, **40** : 1874, 1948.

86. KENNEDY, J. W., et CAMPBELL, A. D., Vaginal hysterectomy, Philadelphie, 1944.

87. KIMBROUGH, R. A., jr., The treatment of uterine prolapse, *Surg. Clin. North America*, **18** : 1513, 1938.

88. KLAWANS, A. H., et KANTER, A. E., Prolapse of the uterus and pregnancy, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **57** : 939, 1949.

89. KOBES, R., Die Operation des Totalprolapses, *Zentralbl. Gynäk.*, **4** : 363, 1948.

90. KRISTOFFERSEN, K., Prolapsus genitalis operation a. m. Schauta Wertheim, *Norkisk Medicin*, **53** : 189, 1955.
91. KUHNEL, F., On Le Fort-Neugebauer's prolapse operation, *Acta Obst. Gynec. Scandinav.*, **22** : 205, 1943.
92. KUHNEL, P., Experience with Le Fort-Neugebauer operation for complete prolapse, *Acta Obst. Gynec. Scandinav*, **31** : 151, 1952.
93. LABHARDT, A., Subtotale Kolpoperineocleisis als Prolapsoperation bein alten Frauen, *Zentralbl. Gynäk.*, **35** : 1394, 1923.
94. LACEY, F. H., Results of vaginal operations for prolapse by the Manchester School, *J. Obst. and Gynæc. Brit. Emp.*, **28** : 260, 1921.
95. LAHEY, F. H., Present status of the Watkins-Wertheims interposition-operation *Surg. Clin. North America*, **25** : 505, 1945.
96. LE FORT, L., Nouveau procédé pour la guérison du prolapsus utérin, *Bull. gén. thér.*, **92** : 337, 1877.
97. LOXTON, J. C., A new approach to operations for prolapse, *M. J. Australia*, **2** : 444, 1955.
98. MARTIUS, H., Prolapsoperationen bei alten Frauen, *Deustche Med. Wochensbr.*, **1** : 4, 1947.
99. MARTIUS, H., Lehrbuch der Gynäkologie, tome IV, *Göttingen*, Stuttgart, 1956.
100. MATHIEU, J., L'opération de Labhard dans les prolapsus génitaux des femmes âgées, *Lyon chir.*, **42** : 320, 1947.
101. MERGER, R., Prolapsus génitaux ; traitement palliatif, *Enc. méd.-chir.*, *299*.
102. MICHAELIS, W., Die sogenannte Manchester-Operation, *Archic für Gynäkologie*, **178** : 62, 1950.
103. NATVIG, H., Interpositio vesicovaginalis uteri in genital prolapse, *Acta Obst. Gynec. Scandinav.*, **1** : 216, 1922.
104. NEUGEBAUER, L. A., Einige Worte über die mediane Waginalnath als Mittel zur Beseitigung des Gebärmutterworfalls, *Centralbl. Gynäk.*, **3** : 25, 1881.
105. NILSEN, F. A., Interpositio uteri vesicovaginalis, *Nordisk Medicin*, **52** : 102, 1954.
106. NILSEN, P. A., Valg av operasjonsmetode ved genitaldescens, *Nordisk Medicin*, **52** : 1016, 1954.
107. NOLLE, H., 2 Vorschläge zur Prolapsoperation, *Geburtsh u. Frauenh.*, **3** : 171, 1949.
108. OCEJO, J., Vaginal hysterectomy as safety measure in genital prolapse, *Rev. cubana obst. y gynec.*, **13** : 58, 1951.
109. PHANEUF, L.-E., The choice of operation for uterine prolapse, *Am. J. Surg.*, **48** : 266, 1940.
110. PHANEUF, L.-E., Vaginal plastic surgery in treatment of lacerations and displacements of female genital tract : study based on 1 143 patients operated from 1938-1948, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **60** : 1068, 1950.
111. PHANEUF, L.-E., Manchester operation of colporrhaphy in treatment of uterine prolapse, *Am. J. Surg.*, **82** : 156, 1951.
112. PHANEUF, L.-E., The management of prolapse of the uterus and vagina, a study based on 1 066 personal cases, *J. intern. chir.*, **13** : 15, 1953.
113. PHANEUF, L.-E., Hernia of cul de sac of Douglas, *Obst. and Gynec.*, **1** : 257, 1953.
114. PHANEUF, L.-E., Formulation of principles of treatment in uterine prolapse, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **68** : 446, 1954.
115. REDELL, G., Contribution to the question of the result of operative treatment of genital prolapse, *Acta Obst. Gynec. Scandinav.*, **12** : 254, 1932.
116. RICCI, J. V., Gleanings and technical details from 500 vaginal hysterectomies for prolapse, *Am. J. Surg.*, **79** : 377, 1950.

117. RICCI, J. V., et THAM, Ch., Uterovaginal exstirpation for procidentia, *Am. J. Surg.*, **82** : 192, 1952.
118. RICHARDSON, E., An efficient composite operation for uterine prolapse and associated pathology, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **34** : 814, 1937.
119. ROSENFELD, S. S., Interposition operation, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **65** : 134, 1953.
120. RYDBERG, E., Lajeforandringer af de kwindelige genitalia, *Medicinske Specialer i Laekepraksis band 1*, Köpenhamn, 1946.
121. SCHAUTA, F., Über Prolapsoperationen, *Gynäk. Rundschau*, **3** : 729, 1909.
122. SCHMERMUND, H. J., Die Prolapsoperationem an der Göttingen Universitäts-Frauenklinik, *Archiv für Gynäkologie*, **177** : 27, 1950.
123. SCHULTZ, W., Die Fothergillsche Prolapsoperationem, *Geburtsh. Frauenh.*, **12** : 1085, 1952.
124. SHAW, H. N., Results in interposition operation for procidentia and prolapsus of the uterus, *Surg., Gynec. and Obst.*, **34** : 394, 1922.
125. SHAW, W. F., The treatment of prolapsus uteri with special reference to the Manchester operation of colporrhaphy, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **26** : 667, 1933.
126. SHAW, W. F., Final thoughts on the Manchester operation of colporrhaphy for genital prolapse, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **68** : 450, 1954.
127. SHAW, W. F., et O'SULLIVAN, J. J. F., Perineorrhaphy operation and its use in treatment of enterocele and rectocele, *J. Obst. and Gynæc. Brit. Emp.*, **58** : 920, 1951.
128. SIMON, G., Mittheilungen aus der chirurgischen Klinik des Rostocker Krankenhauses wæhrend der Jahre 1861-1865. 11, Abtheilung. Beitrage zur plastischen Chirurgie, worzugaweise zu den plastistischen Operationen an den Wandungen der züganagigen Körperhöhlen, p. 275, *Carl Reichenecker*, Prague, 1868.
129. SJOVALL, A., Interpositio uteri recto-vaginalis and a similar procedure in the operative treatment of certain cases of genital prolapse, *Acta Obst Gynec. Scandinav.*, **26** : 311, 1946.
130. SOLOMONS, E., The cure of uterine prolapse with special reference to the Manchester operation, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **3** : 514, 1955.
131. SPIEGELBERT, O., Zur Entstehung und Behandlung des Vorfalls der Scheide und Gebærmutter, *Berl. Wochenschr.*, **9** : 249, 1872.
132. SPIEGELBERG, O., Zur Entstehung und Behandlung des Vorgalls der Scheide und Gebærmutter, *Berl. klin. Wochenschr.*, **9** : 262, 1872.
133. STRODE, G., Genitalprolaps och urininkontinens, *Nordick Medicin*, **45** : 194, 1951.
134. TAYLOR, S. E., MCCALLIN, P. F., et SNOW, R. H., Results of vaginal hysterectomy ; immediately and two and one-half to seven years after operation, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **68** : 428, 1954.
135. TE LINDE, R., Amputation of the cervix with application of the sturmdorf flap principle, *Surg., Gynec. and Obst.*, **42** : 513, 1926.
136. TE LINDE, R., Operative Gynecology, Philadelphie, Londres, Montréal, 1947.
137. TUNIS, B., Old and new procedures in the treatment of prolapse, *Am. J.Obst. and Gynec.*, **6** : 1495, 1954.
138. UTTERSTRÖM, E., Experience with the method of interposition in treating prolapse of the uterus, *Acta Obst. Gynec. Scandinav.*, **10** : 330, 1930.
139. VIBERG, L. T. B., Tiding uppstigning efter prolapsoperationem, *Nordick Medicin*, **53** : 495, 1955.
140. VOGT, E., Über die Behandlung des Vorfalls der Scheide und Gebärmutter alter Fraune, *Medizinisbce Klinik*, **17** : 186, 1947.

141. WATKINS, T. J., The treatment of cystocele and uterine prolapse after the menopause, *Am. J. Gynec. and Obst.*, **15** : 420, 1899.

142. WATKINS, T. J., Treatment of cases of extensive cystocele and uterine prolapse, *Surg., Gynec. and Obst.*, **2** : 659, 1906.

143. WERTHEIM, E., Zur plastischen Verwendung des Uterus bei Prolapsen, *Zentralbl. Gynäk.*, **23** : 369, 1899.

144. WERTHEIM, E., Die operative Behandlung des prolapses mittelst interposition und Suspension des Uterus, Berlin, 1919.

145. WESTMAN, A., Untersuchungen über die Resultate der operativem Behandlung des weiblichen Genitalprolapses, *Acta Obst. Gynec. Scandinav.*, **11** : 254, 1931.

146. WILLIAMS, J. T., Vaginal hysterectomy and colpectomy for prolapse of the uterus and bladder, *Am. J. Obst. and Gynec.*, **59** : 365, 1950.

147. WINCKEL, F. von, Ein Überclick über die Geschichte der Gynäkologie von der altesten Zeiten bis zum des XIX. Jahrhunderts, *in* Handbuch der Geburtshilfe Wiesbaden, 1903.

(On trouvera une bibliographie plus extensive en consultant le texte original de cette thèse déposée à la bibliothèque de la Faculté de médecine de l'Université Laval.)

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

CAS 31 — 502

par

Jean-Louis BONENFANT et Jean BEAUDOIN

rédacteurs

Il s'agit d'une patiente de 62 ans (dossier n° A-9632) admise dans un autre hôpital en mai 1960, pour un syndrome clinique nettement suggestif d'une pneumopathie aiguë au lobe supérieur droit. La première radiographie avait laissé voir une opacité dense et homogène, intéressant les segments apical et antérieur du lobe supérieur droit sans image d'excavation. La symptomatologie avait été faite uniquement de fièvre, d'expectorations purulentes et de malaises généraux.

Subséquemment l'état de la patiente s'est amélioré, la fièvre étant disparue de même que la toux et les malaises thoraciques.

Les examens faits pendant ce séjour à l'extérieur nous montrent une glycémie, une azotémie et un examen d'urine dans les limites normales. L'hémoglobine est à 12,5 g, l'érythrocytose à 4 300 000 et la leucocytose à 17 250, incluant 15 pour cent de lymphocytes et 85 pour cent de polynucléaires. L'examen et la culture des expectorations nous

révèlent la présence de staphylocoque blanc sensible à l'albamycine T, à l'érythromycine, aux tétracyclines et à la néomycine. La recherche du bacille de Koch s'avère négative et un électro-cardiogramme est dans les limites normales.

Les contrôles de la radiographie pulmonaire, la première le 30 mai et la dernière le 4 juin, ont montré une régression partielle seulement des signes radiologiques observés antérieurement.

La patiente nous est référée le 11 juin pour investigation plus poussée. Les antécédents de cette patiente ne sont pas contributoires à la compréhension de la maladie actuelle, sauf, peut-être, un épisode identique ayant duré trois mois et qui s'était produit sept ans plus tôt.

L'histoire nous apprend qu'il s'agit d'une patiente qui ne fume pas et qui se plaint (1) de toux avec expectorations blanchâtres qui durent depuis trois semaines ; (2) de dyspnée ; (3) d'un amaigrissement de dix livres depuis le mois de mai et d'une diminution de la résistance. Il faut noter qu'il n'existe pas d'hémoptysies.

Examen physique :

Faciès légèrement amaigri, jugulaires distendues et carotides palpables.

Examen pulmonaire : à gauche, hypersonorité à la percussion ; à droite, vibrations vocales diminuées, râles à l'auscultation de la base droite :

Cœur et abdomen normaux ; adénopathie inguinale ; aucune douleur rhumatismale.

Examens de laboratoire :

1. Urines : traces de pus ; densité 1 006 ;
2. Sédimentation : 11 mm ;
3. Azotémie normale;
4. Formule sanguine : Hb : 12,10 g ; globules rouges : 4 090 000; leucocytose 6 850.
5. Électro-cardiogramme dans les limites de la normalité.

Examen radiologiques (figure 1) *:*

1. Poumons. *A gauche :* traînées fibreuses et bulle d'emphysème au sommet gauche ; *à droite :* opacité bien délimitée à contours tranchés

dans la région apicale du lobe supérieur. La trachée et le médiastin sont un peu attirés de ce côté et on note un certain degré d'atélectasie.

2. Cœur et aorte : léger déroulement aortique.
3. Thorax : rétraction de l'hémithorax droit.

Une intervention chirurgicale est pratiquée.

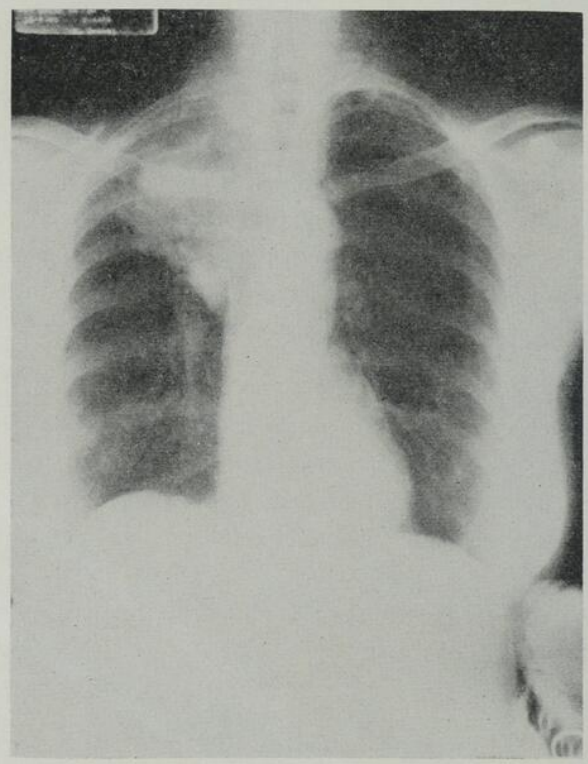


Figure 1. — Radiographie pulmonaire.

Docteur François Jobin :

Il s'agit d'une patiente de 62 ans qui a présenté à la mi-mai un syndrome de pneumopathie aiguë du lobe supérieur droit avec une image radiologique de condensation homogène au niveau des segments apical et antérieur. Sous l'effet des antibiotiques, elle s'améliora rapidement à tel point que l'on crut à une guérison clinique de la pneumopathie aiguë.

Cependant, les radiographies après dix ou quinze jours d'évolution ne montrant qu'une régression partielle de l'image radiologique, le diagnostic de pneumopathie aiguë simple à évolution rapide vers une guérison sans séquelle est ébranlé ; une réévaluation s'impose.

Le point principal à discuter dans ce cas peut se résumer à la question suivante : quelle est la nature exacte de cette pneumopathie aiguë et quelle en est l'étiologie ?

Commençons d'abord par évaluer les renseignements fournis par l'image radiologique pulmonaire faite à l'entrée de la patiente à l'hôpital. Tel que le mentionne le rapport du radiologiste, on note des traînées fibreuses aux deux bases, et une bulle d'emphysème localisée au sommet gauche. Au sommet du poumon droit, on constate la présence d'une zone d'opacité bien délimitée à contour tranché correspondant à la région apicale et antérieure du lobe supérieur droit. Le bord inférieur de cette opacité correspond topographiquement à la limite inférieure du lobe supérieur. La ligne scissurale ainsi dessinée est toutefois déplacée en rayon de roue vers le sommet, suggérant la présence d'une atélectasie partielle assez importante des segments intéressés.

Par ailleurs, on observe des signes généraux mais frustres d'atélectasie : léger déplacement médiastinal, signes discrets d'emphysème à la plage gauche, déviation de la trachée, rétraction de l'hémithorax droit, au sommet surtout.

Si l'on reconsidère maintenant la zone d'opacité, celle-ci paraît être assez homogène, bien que l'on puisse reconnaître des foyers un peu plus denses à la région inféro-interne et rétroclaviculaire. L'image périphérique juxtapleurale est pour sa part moins dense. De plus, l'opacité observée ne semble devoir s'expliquer qu'en partie par un processus atélectasique siégeant au niveau des segments apical et antérieur du lobe supérieur droit. L'image est en effet trop étendue pour qu'il s'agisse d'une atélectasie totale complète (d'ailleurs les signes généraux d'atélectasie sont peu marqués). Une atélectasie partielle d'autre part ne suffirait pas à donner une opacité aussi importante. Il s'agit donc probablement d'une association d'atélectasie partielle et de condensation inflammatoire modérée, résiduelle.

C'est ainsi qu'on en vient alors à se demander si l'atélectasie observée n'est pas secondaire au processus infectieux aigu récent, lequel se serait mal résolu, par déficience du drainage bronchique et blocage de la bronche par les sécrétions non expectorées. Si cette hypothèse physiopathologique est exacte, la possibilité d'un abcès pulmonaire comme lésion initiale, abcès mal résolu et compliqué d'atélectasie, mérite alors beaucoup d'attention.

Il est aussi possible que l'atélectasie et la condensation inflammatoire aient été deux phénomènes concomitants, relevant d'une étiologie unique à savoir une déficience du drainage des branches de la bronche supérieure droite, à cause d'un phénomène obstructif de la lumière bronchique à cet endroit. La pneumopathie aiguë suggérée, si l'on admet cette seconde hypothèse de sténose bronchique, de nature *X*, serait donc une pneumonite obstructive, c'est-à-dire une pneumonie provoquée par la prolifération d'un agent microbien de plus ou moins grande virulence dans un parenchyme pulmonaire noyé par des sécrétions bronchiques, le *drowned lung* des Anglo-saxons.

Il peut aussi s'agir d'une pneumopathie bactérienne classique, à microbe pyogène ; cette opinion nous semble difficile à soutenir, quoique parfois la résolution d'une pneumonie à symptomatologie jusque-là classique peut prendre plus de deux semaines à se réaliser.

L'éventualité d'une pneumonie lobaire chimique, secondaire à des substances huileuses ou lipidiques, pourrait également expliquer une phase de résolution prolongée, car telle est l'évolution habituelle des pneumonies chimiques. Mais celles-ci ont pour siège électif les lobes inférieurs ; de plus l'absence d'anamnèse et l'allure infectieuse manifestée par une formule blanche primitive avec une polynucléose à 85 pour cent permettent d'écarter cette hypothèse.

En résumé, deux hypothèses principales méritent une étude plus approfondie : il s'agit de voir si l'on a affaire à un abcès pulmonaire mal résolu compliqué d'atélectasie, ou bien si l'on est en présence d'une pneumonite obstructive, secondaire à une sténose bronchique de nature *X*.

L'atteinte assez marquée de l'état général (amaigrissement de dix livres) en un mois et l'élévation importante de la formule blanche ainsi que la polynucléose à 85 pour cent sont bien compatibles avec l'hypothèse

d'un abcès pulmonaire ; mais on constate que la symptomatologie clinique et radiologique ne concordent guère avec la forme classique d'un abcès pulmonaire aigu.

Tout d'abord, il n'y a pas d'anamnèse d'épilepsie, d'ivresse, de traumatisme opératoire ou autre, pas de perte de conscience, pas d'anesthésie profonde ou de pénétration de corps étranger, qui serait les facteurs étiologiques d'un abcès par aspiration. De plus, les abcès par aspiration ou sécrétions accumulées se rencontrent plus fréquemment dans les segments pulmonaires déclives, soit le plus souvent au segment apical du lobe inférieur, ou aux segments postérieurs des lobes supérieurs. En outre on insiste très peu sur l'importance des expectorations purulentes présentées par le malade lors de la phase aiguë de la maladie. On n'a vraisemblablement pas eu la vomique plus ou moins fragmentée, très fétide qui caractérise la forme classique de l'abcès pulmonaire aigu, après quelques jours ou quelques semaines d'évolution.

Par ailleurs, la possibilité d'un abcès par voie hématogène ne peut être exclue, quoique sa localisation à l'apex pulmonaire ne soit guère fréquente.

L'image radiologique d'autre part n'est pas typique d'un abcès pulmonaire : on ne retrouve ni les signes d'une cavité au siège de la lésion ni la présence d'un niveau liquide. La négativité de ces signes demeure toutefois compatible avec la présence d'un abcès qui ne se serait pas ouvert dans les bronches, donc non aéré. Si l'on est en présence d'un abcès pulmonaire, il n'a certes pas la symptomatologie et l'évolution classique d'une telle affection.

Cependant, l'excentricité des symptômes et des signes constatés pourrait s'expliquer mieux si l'on avait affaire à un abcès s'étant développé secondairement à une occlusion partielle de la lumière des voies bronchiques en amont. Si l'on admet l'hypothèse qu'un processus initial serait responsable d'une diminution de calibre le long de la bronche supérieure droite, on comprendrait mieux la localisation atypique de l'abcès, la faible quantité des expectorations purulentes rejetées, et toujours par vice de drainage bronchique, l'absence de cavité et le processus lent de résolution. Ceci permettrait de conclure que l'image radiologique actuelle signe un abcès en phase subaiguë, non résolu. De même on comprendrait mieux qu'un abcès pulmonaire ait pu être causé par un organis-

me de faible virulence, la culture montrant du staphylocoque blanc, sensible aux antibiotiques courants. Celui-ci a réussi à prendre pied en vertu des conditions particulièrement favorables qu'il rencontra dans un parenchyme inondé par des sécrétions mal vidangées.

L'hypothèse d'un abcès pulmonaire s'étant développé derrière une pathologie obstructive ne peut donc pas être mise de côté. Cependant au cours de l'hospitalisation, l'absence de température et une formule blanche à 8 850 avec sédimentation à 11 mm nous semblent peu en faveur de la présence d'un processus infectieux subaigu. De toute façon qu'il s'agisse d'abcès pulmonaire ou de pneumonite obstructive, nous croyons dans les deux cas à la présence d'un processus d'occlusion bronchique.

La seconde hypothèse, soit celle d'une pneumonite obstructive simple sans abcédation, qui se serait développée en aval d'une sténose de la lumière bronchique nous semble plus attrayante ; mais de toute façon le problème étiologique est maintenant déplacé vers l'étude de la pathogénie d'une sténose de la bronche supérieure droite que nous croyons présente. Quelle est donc l'étiologie d'une telle sténose, responsable à la fois d'atélectasie partielle et de pneumonite obstructive ou d'abcès.

L'hypothèse de l'aspiration d'un corps étranger semble devoir être exclue devant une anamnèse négative. Il peut donc s'agir d'un processus intrinsèque ou extrinsèque quant à l'arbre bronchique.

Comme processus intrinsèque, on retrouve la possibilité d'une néoplasie bronchogénique bénigne ou maligne : soit un adénome, soit un adénocarcinome, un épithélioma pavimenteux stratifié, ou un *Oat cell* indifférencié.

Comme processus extrinsèque, il peut s'agir soit d'une masse exerçant une compression localisée sur la bronche supérieure droite, soit d'un ganglion hypertrophié, de nature inflammatoire ou lymphomateuse, par exemple un Hodgkin de forme pulmonaire, soit d'une néoplasie pulmonaire primitive ou secondaire extrinsèque à la bronche.

Il pourrait aussi s'agir d'une sténose bronchique localisée et cicatricielle due à un processus de fibrose chronique, telle la séquelle d'une tuberculose ancienne guérie. Cette dernière hypothèse est la seule qui nous permette de relier l'épisode pulmonaire analogue survenu il y a sept ans et ayant duré trois mois. Il pourrait s'être agi alors d'une tuberculose chronique sise au lobe supérieur droit avec bronchite secondaire. Si tel

a été le cas, les séquelles comme la fibrose pulmonaire diffuse modérée que l'on observe chez cette patiente et la bulle d'emphysème localisée à l'apex gauche, sont mieux comprises. De même le fait que la rétraction observée à l'hémithorax droit n'affecte pratiquement que la moitié supérieure du poumon incline à croire à la présence d'un phénomène assez important de fibrose et de rétraction pulmonaire cicatricielle au lobe supérieur droit. On pourrait donc en déduire que la pneumopathie aiguë présentée récemment serait un abcès pulmonaire non tuberculeux, complication de séquelles fibreuses d'une tuberculose chronique arrêtée depuis sept ans.

Une hypothèse analogue est que cette patiente fit, il y a sept ans, un abcès pulmonaire au lobe supérieur droit, peut-être au sein de bronchiectasies localisées préexistantes, et qu'il en résulta une sténose bronchique cicatricielle qui a causé la réabcédation observée il y a trois semaines.

Toutefois, si nous sommes en face de complications de tuberculose ancienne, il faut dire que l'histoire n'est pas typique. L'antécédent pulmonaire d'il y a sept ans semble peu précis, et on ne peut guère en mesurer l'importance. De plus, on note l'absence de toute hémoptysie. Au strict point de vue radiologique, si l'on est en face de séquelles fibreuses de tuberculose, on pourrait s'attendre à constater un épaississement pleural localisé ou non, et on est un peu surpris de constater que l'atélectasie, due en partie du moins à la fibrose selon cette hypothèse, se soit exactement limitée au lobe supérieur droit. Il est regrettable que l'on n'ait pas en mains une image radiologique prise lors de la maladie pulmonaire présentée il y a sept ans. La nature infectieuse de la sténose bronchique, tuberculose ou abcès cicatriciel, est une étiologie qu'on ne peut dédaigner : elle nous paraît la seule susceptible d'expliquer l'épisode pulmonaire antérieur.

Si en effet nous concluons à l'existence d'une occlusion bronchique par processus néoplasique, intrinsèque ou extrinsèque, il est alors difficile d'expliquer la pathogénie de l'antécédent pulmonaire distant de sept années. Si néoplasie il y a, s'agit-il d'une tumeur extrinsèque à la bronche, n'agissant que par compression extérieure, ou s'agit-il d'une néoplasie intrinsèque ?

L'absence d'hémoptysie donne plus de poids à la possibilité d'une néoplasie extrinsèque, quoiqu'on soit bien loin d'une règle absolue. L'éventualité d'un adénome bronchique nous paraît peu vraisemblable,

car ceux-ci saignent fréquemment, parfois de façon abondante. L'épithélioma bronchique intrinsèque pour sa part s'extériorise par des accidents hémoptysiques dans au moins 50 pour cent des cas à un moment ou l'autre de son évolution.

La possibilité d'une métastase pulmonaire parabronchique ne peut évidemment être exclue, même si l'examen physique est par ailleurs normal ; une métastase pulmonaire originant d'une tumeur de Grawits en est parfois la première manifestation clinique. Cette hypothèse nous paraît ici fort peu vraisemblable.

En conclusion, si l'hypothèse de néoplasie est la bonne, nous opterons pour un épithélioma bronchogénique intrinsèque, de type adénocarcinome, en raison du sexe et de l'absence d'antécédents tabagiques chez la patiente. Toujours selon l'hypothèse d'une néoplasie, la pneumopathie aigue présentée récemment semble devoir être alors qualifiée de pneumonite obstructive, c'est-à-dire le *drowned lung* infecté, avec association d'atélectasie.

L'examen, par ailleurs peu révélateur, signale une distension des veines jugulaires digne d'être notée. Évidemment, cette distension jugulaire peut s'expliquer de plusieurs façons, l'âge entrant en ligne de compte en premier lieu. Mais l'absence d'anomalies électro-cardiographiques du cœur droit, de signes radiologiques de cœur pulmonaire, nous permettent de suggérer la possibilité d'une compression de la veine cave supérieure, sous l'azygos, peut-être par une masse ganglionnaire métastatique.

Pour résumer, nous suggérons deux hypothèses : abcès pulmonaire complication des séquelles fibreuses d'une tuberculose chronique ancienne et guérie ; ou bien néoplasie bronchique avec pneumonite obstructive secondaire.

Les signes radiologiques généraux observés, c'est-à-dire la fibrose diffuse modérée, la bulle d'emphysème au sommet gauche, et l'histoire passée nous font croire que cette personne a guéri d'une tuberculose chronique ou d'une autre infection pulmonaire chronique. Mais tenant compte de l'image d'atélectasie bien localisée, du silence clinique total pendant sept ans, nous croyons, après de grandes hésitations, que l'hypothèse d'un adénocarcinome bronchique avec possiblement des métastases est la plus plausible.

Diagnostic clinique (docteur François Jobin) :

Adénocarcinome bronchique.

RAPPORT DU PATHOLOGISTE (autopsie 2420/60) :

On a pratiqué chez cette patiente une pneumonectomie droite (le poumon pèse 430 grammes). Tout le lobe supérieur a une consistance ferme. A 0,6 cm de la ligne de section chirurgicale de la bronche souche droite, il y a un nodule tumoral de 1,5 cm de diamètre qui fait polype

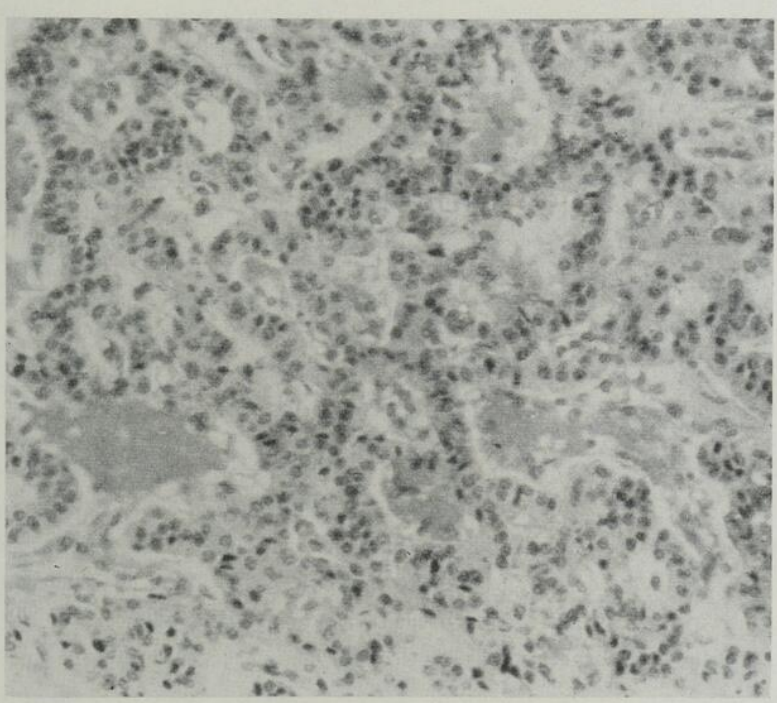


Figure 2. — Aspect carcinoïdien de l'adénome bronchique (H.D. 2420/60).

dans la lumière et obstrue complètement la bronche lobaire supérieure. En amont de cette obstruction, la lumière bronchique est modérément dilatée et contient une abondante substance mucoïde et verdâtre. Macroscopiquement, cette tumeur paraît bien encapsulée mais dépasse la paroi bronchique. La surface de coupe est homogène et jaunâtre. Les bronches du lobe supérieur sont légèrement dilatées et remplies d'une substance mucoïde.

Microscopie (figure 2) :

Le néoplasme est constitué de cordons de cellules épithéliales orientés dans tous les sens, généralement séparés les uns des autres par de minces travées de collagène ; les cellules ont un noyau régulier entouré d'un protoplasme légèrement acidophile, peu abondant. L'aspect cellulaire et la structure du néoplasme rappelle dans l'ensemble le carcinoïde. Le tissu interstitiel contient de nombreux capillaires dilatés et gorgés de sang. Le néoplasme, à limites assez nettes, est cependant dépourvu de capsule propre ; il refoule la muqueuse bronchique et dépasse en profondeur le cartilage bronchique. La lumière des bronches du lobe supérieur est dilatée et contient une substance nécrotique riche en polynucléaires et en lipophages. Les parois bronchiques contiennent un infiltrat inflammatoire chronique. Les alvéoles pulmonaires du voisinage sont généralement collabées et plusieurs lumières alvéolaires sont remplies de lipophages et de polynucléaires. Le tissu interstitiel est par endroits scléreux.

Diagnostic anatomique :

Adénome bronchique (type carcinoïdien) avec pneumonie lipidique.

Commentaires :

L'adénome bronchique est généralement une tumeur polypeuse qui se développe lentement dans la lumière bronchique. Les deux sexes sont également atteints et les principaux symptômes sont l'hémoptysie, la pneumonie et quelquefois la bronchiectasie. Dans le cas présent, étant donné la dimension importante du néoplasme, il est possible d'y rattacher les phénomènes pulmonaires apparus il y a sept ans.

L'absence d'hémoptysie ne permet pas de rejeter le diagnostic d'adénome bronchique car dans une série de 86 patients présentés par Moersch et McDonald, ce symptôme manquait chez 19 patients.

Le volume du néoplasme et l'absence de capsule confèrent à cet adénome bronchique un certain degré de malignité ; le pronostic demeure donc imprécis.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOERSCH, H. J., et MCDONALD, J. R., Bronchial adenoma, *J.A.M.A.*, **142** : 299-304, 1950.

MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES

LE DRAINAGE VÉSICAL *

par

Louis COULONVAL, F.R.C.S. (C)

assistant universitaire dans le Service d'urologie de l'Hôtel-Dieu de Québec

A cause de la multiplication des hôpitaux régionaux, des hospices ou des maisons de convalescence pour les malades chroniques, nous avons pensé qu'il est utile de rappeler les principes généraux du drainage vésical.

En pratique journalière, nous conseillons deux types de cathéters : la sonde Marion ou Thieman et la sonde Foley. La première est en caoutchouc rouge et elle a une extrémité creuse avec plusieurs chas dont la pointe vésicale est olivaire, facilitant ainsi son introduction lors d'un cathétérisme d'urgence. Quant à la sonde Foley, de caoutchouc souple en latex, elle est utilisée pour un drainage continu : ce cathéter à deux orifices ayant à son extrémité vésicale un ballon maintenant le cathéter en position sans l'aide d'aucun diachylon, permettant ainsi l'écoulement libre des sécrétions urétrales. Il n'est pas nécessaire que

* Travail présenté à la Journée médicale de l'Hôtel-Dieu de Québec, le 1er octobre 1960.

le praticien possède toute la série de calibre de sondes ; on conseille aux internes d'avoir un cathéter n° 12 pour effectuer le cathétérisme chez les enfants, un cathéter n° 16 ou n° 18 qui est le calibre usuellement employé pour le cathétérisme d'urgence ou pour le drainage continu, car l'emploi à demeure d'un cathéter n° 24 amène une ischémie urétrale par compression, causant de l'infection, un abcès et une fistule pénoscrotale.

Un cathétérisme s'impose (tableau I) pour drainer une vessie en rétention aiguë, pour drainer après une opération chirurgicale élective telle que les interventions sur la prostate, sur la vessie ou non élective, telle que les opérations gynécologiques, proctologiques, pour drainer une vessie paralysée lors de traumatismes médullaires où une sonde doit être installée le plus tôt possible afin d'éviter la distension vésicale et l'atonie consécutive : par contre, la sonde doit être ouverte toutes les deux heures afin de garder un certain tonus vésical et empêcher une rétraction du muscle vésical.

TABLEAU I

Indications du drainage vésical

1. Rétention aiguë.
2. Vessie neurogène.
3. Traumatismes vésicaux, urétraux et vertébraux.
4. Soins postopératoires spécifiques et non spécifiques.
5. Examens bactériologiques, mesure du résidu vésical, épreuve thérapeutique.

Le cathétérisme s'impose aussi pour certaines épreuves cliniques, c'est-à-dire la cystométrie (mesure graphique de la pression intravésicale à la distension lente et progressive), cystographie (opacification de la vessie avec une substance opaque afin de déceler des diverticules, des tumeurs, des reflux urétéraux) ; pour la mesure du résidu vésical, afin de dresser un bilan dans toute obstruction du col vésical, dans le prélèvement d'un échantillon d'urine, surtout chez la femme, car, chez l'homme, la rétraction du prépuce, l'asepsie du gland et le rejet des premières gouttes d'urine de la miction suffisent à la prise aseptique

d'urine. Enfin, un drainage vésical est prescrit chez les personnes âgées, séniles, chez les cérébraux, afin de faciliter les soins d'hygiène.

Certaines complications inhérentes au drainage peuvent être évitées en respectant quelques principes de la technique du cathétérisme (tableau II).

TABLEAU II

Technique

1. Asepsie stricte de l'urètre, du cathéter et l'opérateur.
2. Lubrification et calibrage corrects.
3. Manipulation délicate.
4. Drainage aseptique.

D'abord, asepsie du côté de l'opérateur. Idéalement parlant, on conseille de porter un gant stérile quand on veut introduire un cathéter. Mais souvent, surtout en pratique générale, la chose est quasi impossible : un nettoyage des mains avec un savon antiseptique suffit. Asepsie aussi du côté du malade. Chez le malade non circoncis, le prépuce est rétracté en arrière et le gland est nettoyé soit avec un savon antiseptique ou une solution de zéphiran, de dettol, de savon vert ou de mertiolate. Chez la femme, les lèvres de la vulve sont maintenues écartées et, après lavage au savon vert du vestibule, le cathéter est introduit. Un cathéter de calibre 16 ou 18, tant pour un cathétérisme d'urgence que pour un drainage continu, évitera le traumatisme de la muqueuse urétrale, incident qui peut favoriser l'absorption microbienne, causant ainsi de la fièvre urineuse ou de la bactériémie, une urétrite ; ce traumatisme peut encore être produit par une sonde de grosseur incorrecte ou par le port prolongé d'une sonde dans les voies urinaires. Le cathéter doit être abondamment lubrifié avec une gelée stérile contenue dans un tube, et non pas dans les petits pots que l'on trouve souvent dans la salle de consultation et qui servent à dispenser les substances nécessaires pour lubrifier doigtiers ou tubes rectaux.

Enfin, l'introduction du cathéter doit se faire très délicatement, progressivement ; d'abord, la verge perpendiculaire au plan couché du malade, puis parallèle, une fois la sonde arrivée à l'urètre bulbaire afin

qu'elle prenne la filière urétrale postérieure fixe. Une fois la sonde en place, le drainage doit se faire en circuit fermé avec une extension stérile et une bouteille stérilisée fermée. Il se vend dans le commerce des ensembles en plastique très économiques, faciles de manutention, hermétiques, éliminant les mauvaises odeurs. L'extension de drainage doit s'adapter sur la bouteille ou sur le sac, et non pas barboter au fond de la bouteille ou au fond de l'urinal. De plus, le calibre de l'extension doit s'adapter correctement au calibre de la sonde afin d'éviter l'introduction de microbes par la sonde ; tout comme, d'ailleurs, lors d'une irrigation vésicale avec une seringue, l'extrémité de la sonde doit être aseptisée avec de l'alcool ou avec une substance antiseptique quelconque.

Enfin, le drainage doit être constant, afin d'éviter la stagnation vésicale, milieu propice à l'infection et à la formation de calcul.

Cette technique bien observée préviendra (tableau III) les urétrites, suppurations qui peuvent être soignées, une fois installées, en utilisant un onguent à base d'antibiotique au lieu d'un lubrifiant classique, même s'il n'y a pas actuellement d'onguent miscible à l'eau : la cystite subaiguë ou aiguë pouvant se compliquer d'une épididymite ou de pyélonéphrite ou d'une fistule péno-scrotale. Avant d'en finir avec les complications, il y aurait peut-être lieu de mentionner l'impossibilité de dégonfler un ballon de la sonde Foley. L'injection dans le ballon d'un à deux centimètres cubes d'éther fait éclater le ballon, mais cela s'accompagne malheureusement, d'une sensation de brûlure. On peut utiliser aussi un petit fil d'acier dans le tube d'insufflation du ballon afin de laisser écouler le liquide de distension.

TABLEAU III

Complications

1. Urétrite.
2. Fistule péno-scrotale.
3. Cystite.
4. Épididymite.
5. Pyélonéphrite.
6. Impossibilité de dégonfler le ballon.

Le cathéter à demeure, introduit de la façon idéale, doit être entretenu (tableau IV). En général, on doit changer une sonde tous les sept ou dix jours ; autrement, il pourrait être obstrué par du mucus, des grumeaux purulents et surtout par des dépots phosphatiques, spécialement chez les malades alités. Cette incrustation phosphatique peut être en grande partie évitée en faisant des irrigations vésicales, deux ou trois fois par jour, avec une solution acidifiante comme la Renacidin — solution à dix pour cent qui semble jouir actuellement d'une grande popularité et qui a remplacé la solution G beaucoup plus irritante. De plus, une diurèse abondante favorise l'élimination des sels phosphatiques. L'ingestion d'acidifiants urinaires, tels que la Mandélamine Hafgrams, deux comprimés, quatre fois par jour, est un autre moyen d'éviter cette incrustation. Dans les conditions ordinaires, des lavages vésicaux avec une solution de permanganate (une pilule de permanganate [5 grains] dans une pinte d'eau bouillie, ou une once de zéfiran ou de merthiolate dans une pinte d'eau bouillie) constitue une solution convenable pour irriguer la vessie avec une seringue stérile Asepto.

TABLEAU IV

Entretien

1. Changement du cathéter.
2. Drainage fermé.
3. Irrigation.
4. Antiseptique buccal.

Enfin, tout malade ayant un cathéter à demeure devra prendre par la bouche un antiseptique simple (pyridium, sulfamidés ou les deux ensemble, faisant appel aux antibiotiques pour les complications citées plus haut.

BIOCHIMIE EXPÉRIMENTALE

LE DOSAGE CHROMATOGRAPHIQUE DES ACIDES AMINÉS DU SANG ET LE DIAGNOSTIC DU CANCER * †

par

Georges FILTEAU, D. Sc.

I. Introduction

Les travaux de Huggins, Miller et Jensen en 1949 (65) démontrèrent l'existence d'une modification des protéines plasmatiques produite par le cancer ou les inflammations massives. Par la suite, McHenry (82) et ses collaborateurs observèrent une augmentation de l'acide glutamique sanguin dans la plupart des cancers. Ces données suggèrent la possibilité d'une modification qualitative et quantitative des acides aminés plasmatiques chez les cancéreux. Une telle modification pourrait être utilisée comme moyen de diagnostiquer le cancer.

* Thèse présentée à l'École des gradués de l'université Laval pour l'obtention du grade de docteur ès sciences.

† Travail effectuée en grande partie au Département de biochimie de la Faculté de médecine de l'université Laval, et grâce à un octroi de l'Institut du cancer.

McHenry et ses collègues (32) se sont bornés à n'étudier qu'un ou deux acides aminés et ont concentré leur attention principalement sur l'acide glutamique. Dans les cas de cancer n'accusant pas une augmentation de l'acide glutamique, McHenry n'a pas démontré que d'autres acides aminés ne fussent pas altérés. Cette hypothèse a été à l'origine de ce travail. Nous nous sommes proposé de mettre au point une méthode de détermination du plus grand nombre possible d'acides aminés afin de l'utiliser dans le diagnostic clinique du cancer.

L'application de la méthode de séparation de l'acide glutamique sur colonne d'alumine (55 et 82), employée par McHenry, s'avéra inutilisable pour la détermination d'autres acides aminés. Les méthodes de chromatographie sur papier qui offrent un champ d'application plus vaste, soit pour les acides aminés des fluides biologiques (11, 24, 34, 42, 43, 45, 46, 57, 58, 60, 66, 72, 86, 87, 96, 110, 118, 134 et 143), soit pour les hydrolysats de protéines (23, 33, 43, 74, 111, 140 et 143), soit pour les acides aminés des tissus (78, 119, 120, 131 et 144), furent alors étudiées en vue de les rendre facilement applicables au sérum sanguin.

Théorie de la chromatographie sur papier :

La séparation d'un mélange de substances analogues par chromatographie sur papier dépend de plusieurs facteurs. L'échange d'ions, l'absorption sur la cellulose et la distribution des solutés entre différents solvants interviennent.

L'échange d'ions joue nécessairement un rôle dans la séparation d'un mélange ionique par chromatographie sur papier car on ne peut l'expliquer autrement que par une influence des groupements polaires de la cellulose et des impuretés qu'elle contient. Les acides aminés peuvent être considérés comme des substances ioniques susceptibles de donner lieu à des échanges d'ions, car la présence de groupements polaires dans leur molécule leur permet de former des sels avec les acides et les bases avec lesquels ils viennent couramment en contact lors de leur préparation en vue de cette analyse.

Un autre effet de la cellulose, c'est d'absorber les acides aminés avec une affinité variable. Dans la chromatographie sur papier, on dépose en un point de la feuille un mélange de substances qui sont retenues par la cellulose et qui sont ensuite déplacées par un solvant en mouvement. Ce

déplacement sera d'autant plus facile que la substance entraînée sera plus soluble. Le pouvoir adsorbant de la cellulose s'exerce aussi sur les solvants utilisés. Ainsi la cellulose a une forte affinité pour l'eau, mais très peu pour les liquides organiques.

Le facteur auquel on a donné le plus d'importance en chromatographie c'est la distribution des solutés entre deux phases non miscibles. Dans les premiers travaux effectués sur la séparation des mélanges d'acides aminés par cette méthode, Consden (33) obtint d'excellents résultats en employant des solvants partiellement miscibles avec l'eau. Le mouvement des solutés était expliqué au moyen d'une théorie très élégante. Comme la cellulose a une grande affinité pour l'eau, le papier peut être considéré comme un support contenant une phase aqueuse stationnaire. Lorsque le solvant organique passe par une section du papier contenant le soluté, une répartition se produit entre la phase aqueuse stationnaire et la phase organique mobile. Ainsi, une partie du soluté passe dans la phase organique et en arrivant à une endroit qui ne contient pas de solvant, un nouveau partage se fait entre le solvant organique et la cellulose. Le flot continu du solvant a pour effet de transférer un soluté de son point d'application à un point situé à quelque distance.

Martin et Synge (89) ont élaboré une théorie qui assimile la séparation chromatographique à une distillation fractionnée ou à une extraction continue par deux liquides. Cette théorie permet de calculer la concentration du soluté à n'importe quel moment et en n'importe quel point du chromatogramme. Consden (33) a démontré qu'elle pouvait s'appliquer à la chromatographie sur papier. Martin a même calculé l'influence de l'addition de groupements semblables dans la chaîne d'une molécule organique et ses déductions furent vérifiées par Bate-Smith (8) sur certains groupes.

Pardes (104) a noté la relation directe qui existe entre les constituants d'une molécule et son déplacement chromatographique. Isherwood (67) découvrit de plus une relation empirique entre le mouvement des sucres et la fraction moléculaire de l'eau dans le solvant, mais cette relation ne vaut pas avec les solvants phénoliques.

Des facteurs chimiques peuvent aussi intervenir dans la chromatographie. Ainsi le phénol et la collidine, saturés d'eau, sont de très bons

solvants pour les substances capables de former des liaisons hydrogénées. Leurs affinités chimiques sont opposées, puisque le phénol est un donneur de protons, tandis que la collidine est un accepteur de protons. L'eau possède les deux propriétés. Une modification de la constitution des solutés peut modifier l'affinité de la molécule pour le solvant et provoquer une distribution différente entre l'eau et ce solvant.

L'addition d'un agent formant des complexes, tels que les acides fortement polaires améliore souvent la diffusion dans le solvant organique. Dans ce cas la répartition s'effectue par rapport au complexe plutôt que par rapport au cation ou à son sel. Cet effet, d'après l'expérience est inversé lorsque le solvant a déjà un caractère acide tel que le phénol.

Bien que la théorie de Martin ait rendu de grands services dans le calcul des Rf, de nombreuses exceptions se sont présentées. En premier lieu, le coefficient de distribution est rarement constant et diminue d'ordinaire avec la concentration du soluté. Il en résulte la formation de traînées. D'autre part le coefficient de distribution peut difficilement jouer un rôle quand les deux ou trois solvants employés sont miscibles. On a même pu séparer certains acides aminés avec un seul solvant : l'eau.

Il est évident que l'adsorption sur la cellulose est un facteur primordial dans la chromatographie sur papier et qu'elle peut affecter les solvants et les solutés. Il faut considérer la chromatographie sur papier plutôt comme une élution continue par un solvant mixte à l'égard de substances adsorbées par la cellulose que comme une simple extraction par plusieurs solvants qui se répartissent les solutés. Les proportions des constituants du solvant mixte sont choisies de façon à former un mélange complètement miscible dans lequel les acides aminés pris individuellement ont une solubilité variable soumise à des facteurs physico-chimiques provenant des solvants et de la cellulose. Dans ces conditions il est pratiquement impossible de déterminer théoriquement le comportement des acides aminés. Seule l'expérimentation peut le faire. Les théories de Consden et de Martin basées sur la répartition entre solvants non miscibles n'a donc pas beaucoup de valeur pour la chromatographie des acides aminés sur papier. Ces théories impliquent qu'il doit y avoir un résidu des solutés qui n'est pas déplacé parce qu'il reste dispersé dans

la phase fixe. Les colorations utilisées pour mettre les acides aminés en évidence ne démontrent pas la présence d'un tel résidu, bien qu'il soit possible que sa trop faible concentration le rende incolorable. La séparation des acides aminés sur papier peut donc être considérée en définitive comme le résultat du jeu de leurs affinités pour le solvant et pour la cellulose.

Identification et dosage des substances chromatographiées :

Pour identifier les substances séparées par chromatographie sur papier on se sert de réactions de coloration spécifiques ou, lorsqu'on ne dispose que d'un colorant général, d'une constante représentée par le symbole Rf, qui est caractéristique pour chaque substance. Le Rf est le rapport entre le mouvement de la substance considérée et celui du front du liquide séparateur mesurés à partir du point de départ.

Lorsqu'il s'agit de doser quantitativement les substances par chromatographie sur papier, on peut estimer directement les colorations qu'elles fournissent, soit à l'aide d'un densitomètre, soit en comparant à des étalons, éluer les substances colorées et évaluer la coloration de leurs solutions au colorimètre. Ce travail a eu pour objet primordial la mise au point d'une telle méthode de chromatographie.

II. Revue des travaux antérieurs

Les travaux antérieurs ont démontré que la chromatographie sur papier des acides aminés donne de meilleurs résultats lorsqu'elle est bidimensionnelle, car elle permet d'employer une plus grande variété de solvants (21). L'emploi de cette méthode d'analyse nécessite les quatre étapes suivantes : la préparation de l'échantillon, le développement ou séparation papyrochromatographique des acides aminés, la coloration du chromatogramme obtenu et la mesure de l'intensité de la coloration de chaque acide aminé.

1. Préparation de l'échantillon :

Les acides aminés doivent d'abord être séparés des protéines qui sont colorables par les mêmes réactifs. Les substances employées pour la précipitation des protéines sont l'alcool à 95 pour cent (57), l'acétone (56)

ou l'alcool absolu (7) qui, aux conditions expérimentales, dissolvent les acides aminés, mais dans lesquelles les protéines sont insolubles. Ces solvants entraînent aussi une quantité appréciable de sels organiques ou inorganiques.

La principale difficulté rencontrée dans l'application des méthodes papyrochromatographiques au sérum vient de la présence de ces sels ou d'autres électrolytes qui modifient les Rf des acides aminés (35 et 132), en provoquant des traînées. Plusieurs chercheurs ont étudié les moyens d'éliminer ces substances gênantes. Leurs efforts s'orientèrent vers des méthodes physiques et chimiques.

Les premiers à travailler sur ce problème utilisèrent l'électrolyse et tentèrent de séparer les sels au moyen d'un appareil approprié. Ainsi Consden, Gordon et Martin (33) mirent au point un dessaleur électrolytique qui donna des résultats satisfaisants, mais la quantité de sang nécessaire était considérable, les opérations longues et compliquées et la récupération quantitative difficile à contrôler.

Malpraso et Morrison (84), se basant sur la différence de solubilité des acides aminés et des sels dans les solvants organiques, employèrent la pyridine pour éliminer ces derniers. Boulanger et Biserte (24) substituèrent à ce procédé une extraction du plasma desséché par l'acétone chlorhydrique à un pour cent suivie d'une délipidation à l'éther de l'extrait acétonique sec avant de le redissoudre dans l'eau. Ce procédé a l'inconvénient d'être long et expose aux pertes d'acides aminés dissous par l'éther.

C'est pourquoi ces derniers optèrent pour un dessalage chimique basé sur une adsorption des acides aminés sur des résines à échange de cations (25 et 97), suivie d'une élution sélective des acides par l'ammoniaque. Certains acides, tels que la lysine et l'arginine, sont cependant difficiles à éluer et la taurine n'est pas retenue sur la résine. Les polypeptides de poids moléculaires peu élevés ont le même comportement que les acides aminés et y restent mélangés.

Kirby et Cain (73) eurent l'idée de neutraliser l'effet des contaminants chromatographiques par l'addition d'autres sels qui sont censés réduire ou régulariser les modifications de Rf. Cependant les inconvénients dus aux traînées restent les mêmes.

Le succès du développement chromatographique dépend du pH des ingrédients (77), car les acides et les bases peuvent nuire au transport et à la coloration des acides aminés. Avant le développement, on peut éliminer l'excès d'acide par neutralisation au gaz ammoniac et l'excès d'ammoniac, à son tour, par vaporisation d'une solution de KOH à un pour cent dans le méthanol (14, 21 et 50). Thompson (127) et d'autres (79) traitent les papiers chromatographiques au moyen d'une solution de phosphate tampon de pH 7,0 à 7,5.

La quantité de solution chromatographiée varie suivant la nature et la grandeur du papier-filtre employé, le nombre de développements, la sensibilité du révélateur et la viscosité des développateurs. Dent (43) et Pratt (113) ont recherché la quantité critique donnant la meilleure séparation avec la plus forte sensibilité, mais leurs résultats ne correspondent pas. Block (14) estime que 2,5 microlitres donnent de très bons chromatogrammes avec les papiers-filtres Whatman n° 1 de 200×200 mm pour la densitométrie par transmission photo-électrique.

2. Appareils chromatographiques :

Les premier appareils à chromatographie étaient fort simples. De fins papiers-filtres carrés, Whatman n° 1 ou 4 (14 et 32), ou des papiers plus absorbants S & S n° 598 ou 507, pour la révélation en solution aqueuse (31 et 75), étaient placés debout ou suspendus dans un récipient rectangulaire (4, 14, 38, 135 et 142), ou cylindrique (21) de verre, hermétiquement fermé, de façon à ce que leur bord inférieur trempe dans le développateur qui y monte par capillarité et produit une chromatographie ascendante. Une quantité définie d'acides aminés a été déposée au préalable, sous forme de tache minuscule dans un des coins inférieurs du papier à chromatographie et à une distance suffisante du bord pour qu'elle ne baigne pas dans le développateur (14, 21 et 32).

Certains auteurs (21 et 127), pour augmenter la séparation des acides, lavent les papiers-filtres à l'acide chlorhydrique, puis à la soude et à l'eau avant de les utiliser.

3. Développement chromatographique :

Suivant les méthodes, la chromatographie sur papier emploie une grande variété de développateurs. Ce terme désigne des associations de

solvants qui entraînent les acides aminés d'une tache ou dépôt initial qui les contient, à une distance variable suivant leur solubilité dans les solvants individuels.

Consden, Gordon et Martin (32) furent les pionniers dans ce domaine mais leur méthode s'appliquait surtout aux hydrolysants de protéines diverses. En 1947, Dent (42) publia une méthode de chromatographie des acides aminés où il utilisait le phénol aqueux à 70 pour cent et le mélange lutidine-collidine comme développateurs sur papier-filtre. Il obtenait ainsi une très bonne séparation qui compensait pour l'inconvénient de l'odeur des dérivés de la pyridine.

En 1950, Boissonnas décrivit une méthode (21) papyrochromatographique applicable aux acides aminés purs. Cette technique, qui pouvait être quantitative, était basée sur une double chromatographie bidimensionnelle. Boissonnas analysait ainsi quantitativement dix-huit acides aminés en utilisant quatre développateurs : le phénol saturé d'eau, le propanol saturé d'eau, le mélange alcool butylique tertiaire et méthyl-éthylacétone saturé d'eau et le mélange alcool butylique tertiaire et méthanol additionné d'eau.

Comme on le voit, le phénol aqueux est le solvant le plus généralement employé pour la séparation dans la première dimension. Les proportions d'eau et de phénol varient. Cravioto, Massieu et Isquierdo (36) employaient un phénol aqueux à 80 pour cent. D'autres auteurs (10 et 79), ont employé un phénol tamponné, mais les résultats obtenus ne semblent pas supérieurs aux autres. Pour conserver le phénol, Block place dans l'appareil une solution de NaCN dans un bécher ou additionne au phénol 0,04 pour cent de 8-hydroxy-quinoline, tandis que Fromageot ajoute 0,1 pour cent de cupron (55) et Kirby (73) une faible quantité d'acide ascorbique.

Comme la distance relative parcourue dans le phénol par les acides aminés basiques tels que l'arginine, la lysine, l'ornithine et l'hydroxyproline est influencée par le pH du solvant, un bécher contenant 0,3 pour cent d'ammoniac (14) augmente leur Rf, mais les taches obtenues sont plus étalées et difficiles à utiliser pour un dosage quantitatif.

Le m-crésol a été substitué au phénol (22, 32 et 110) et donne de bons résultats surtout avec les peptides.

Pour la chromatographie dans la seconde dimension, la lutidine saturée d'eau est le solvant de choix. En plus de son mélange avec la collidine (32), on a employé la lutidine associée à un volume égal d'éthanol à 40 pour cent (22), à l'alcool amylique (24) ou à une solution tampon (80). De même, la collidine saturée d'eau (126), ou de solution tamponnée à pH 9,0 (14) a été utilisée.

La picoline, en solution aqueuse à 60 pour cent, est un bon substitut de la lutidine ou de la collidine selon Decker (39). D'après Nielsen (101), la pyridine donne d'aussi bon résultats que la lutidine dans les mêmes conditions.

Différentes variations du mélange aqueux de butanol ont aussi été employées pour le développement dans la deuxième dimension. McFarren (80) y ajoute de l'alcool benzylique ; Block (15) et Kowkabeny (75) y ajoutent de l'acide formique ; Boissonnas (42) et Block (20) l'ont aussi mélangé avec de l'acide formique et un volume étal de méthyléthylcétone ; Mitchell (93) y ajoute de l'acide chlorhydrique ; Hird (63), Fromageot (53), Urback (130) et Kwokabany (75) ont étudié l'effet de l'addition d'ammoniac ; enfin Munier (98) recommande d'y additionner un mélange d'ammoniac et de monochlorhydrine de glycol. L'addition de ces ingrédients modifie certains Rf.

D'autres alcools, tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol ainsi que l'alcool amylique mélangés avec de l'eau, des acides ou de l'ammoniac ont aussi été recommandés par de nombreux auteurs, parmi lesquels on trouve Block (16), Hannan (62), Miettinen (92), Bentley (9), Decker (39), Fink (47), Boissonnas (21) et Rockland (121).

L'acétone aqueux contenant une faible quantité d'urée a été employé par Bentley (9), pour remplacer la lutidine. L'oxyde de mésityle mélangé à l'acide formique est, d'après Bryant (30), un excellent développateur pour les acides aminés.

Awapara (77) a réussi à séparer les acides aminés un par un en utilisant des solvants tamponnés à des pH différents.

4. Coloration des acides aminés :

La coloration qualitative des acides aminés peut se faire au moyen de colorants généraux, qui les colorent tous, pourvu qu'on soit sûr de leur localisation. Certains acides peuvent être colorés individuellement et

être ainsi distingués des autres au moyen de colorants spécifiques. Les deux types de colorants sont appliqués directement sur le papier par vaporisation ou immersion (14, 32, 63, 81, 105 et 117), ou mélangés à chaud avec l'éluat des taches repérées et découpées (21) ou incorporés aux développateurs (100).

Parmi les colorants généraux, la ninhydrine a la préférence parce qu'elle colore tous les acides alpha ou bêta aminés dont les fonctions sont libres. Plusieurs solvants ont été employés dans diverses proportions pour le dissoudre. Consden, Dent et Roberts (32, 43 et 117), utilisent une solution de 0,1 pour cent ou 0,2 pour cent dans le n-butanol saturé d'eaux, qu'ils appliquent directement et laissent réagir pendant 24 à 36 heures. Block (15) vaporise sur le papier une solution à 0,1 pour cent dans l'isopropanol et la coloration dure 24 heures et plus. Patton (105), emploie une solution à 0,1 pour cent dans l'éthanol à 95 pour cent. Le chromatogramme est révélé à l'abri de la lumière et à la température de la chambre en 18 heures. McFarren emploie une solution à 0,4 pour cent ninhydrine (81) dans le butanol saturé d'eau et la révélation se fait dans une étuve à convection à 60°C. en exactement 15 minutes. Rockland (121) utilise une solution pyridinique à quatre pour cent, Bulla (31), une solution à 0,4 pour cent dans le n-butanol contenant dix pour cent de phénol, tandis que Toennies (129), emploie une solution à 0,25 pour cent dans l'acétone anhydre.

Nicholson incorpore la ninhydrine à 0,1 pour cent ou 0,2 pour cent dans un des développateurs (100).

Boissonnas (21), Naftalin (99), et Sanger (123) délimitent d'abord les contours des taches au moyen d'une application minime (21, 99 et 123) de ninhydrine en solution, puis ils terminent la coloration après avoir découpé les taches. Naftalin (99) neutralise d'abord l'ammoniac par dessication sur l'acide sulfurique *in vacuo*, puis il humecte les découpures au moyen d'une solution de ninhydrine à cinq pour cent dans le n-butanol saturé de phosphate tampon. Après un repos de cinq minutes à la température de la chambre, les découpures placées dans des éprouvettes, sont chauffées d'abord cinq minutes dans un bain-marie à 55°C. puis une à deux minutes dans un bain-marie à 80°C. Après avoir refroidi à la température de la chambre pendant trois minutes les *spots* sont

élués pendant 20 minutes au moyen de dix cm^3 d'acétone aqueux à 75 pour cent et la couleur de l'éluat décanté est lue au spectrocolorimètre.

Boissonnas (21), et Fowden (50), avant de colorer à la ninhydrine, chassent l'ammoniac en vaporisant sur le papier une solution de KOH à un pour cent et en desséchant à vide sur l'acide sulfurique. Le papier est ensuite tamponné à un pH choisi entre cinq et sept au moyen d'un mélange convenable de citrate acide à pH cinq et de véronal neutralisé à pH sept au moyen de la pyridine à dix pour cent (7, 50, 95 et 109). Boissonnas (22) a employé une plaque couverte de pointes enduites de ninhydrine pour obtenir une révélation ponctuelle des contours des taches, tandis que Fowden (51) localise les taches des acides aminés en les examinant sous une lampe à rayons ultra-violets : lorsque les acides ont été complètement débarrassés des développateurs par lavage à l'éther ou à l'acétone et qu'ils ont été séchés parfaitement ils développent une fluorescence en lumière ultra-violette. Les taches répérées par l'une ou l'autre de ces méthodes sont découpées, éluées et colorées complètement en éprouvettes à 100°C.

D'autres colorants non spécifiques ont été proposés pour la détection générale des acides aminés. L'iode, en vapeur ou en solution est retenu par les acides aminés assez longtemps pour permettre de les localiser par suite de leur couleur plus foncée que le reste du papier (28). Les acides aminés traités par des colorants indicateurs acidifiés donnent une couleur différente de leur entourage à cause de leurs propriétés amphotères (103, 124 et 133). Le permanganate acide est réduit et décoloré par les acides aminés (114). L'orcinol acidifié et chauffé sur le chromatogramme donne des taches blanches sur fond violet à l'endroit où se trouvent les acides (112).

Certains colorants ne réagissent qu'avec un seul ou un petit nombre d'acides aminés et peuvent servir à les caractériser. L'arginine est colorée par la réaction de Sakaguchi (16 et 133). La citrulline est colorée par la p-diméthylaminobenzaldéhyde (50). La cystéine est colorée par l'acide phosphotungstique (16). La cystine décolore l'iodure mercurique (44). Ces deux substances étroitement apparentées sont colorées par le nitroprussiate de sodium (129) et, ainsi que la méthionine, décolorent l'iodure platinique (16, 139 et 136) ou la chlorure de palladium (129).

Leurs produits d'oxydation obtenue par traitement du chromatogramme au peroxyde d'hydrogène sont plus faciles à déceler que les substances originales (43). L'histidine, comme tous les midazoles, se colore en rouge par la sulfanilamide (16 et 19), la p-bromaniline (16) ou la p-anisidine diazotées (123) suivant la réaction de Pauly. Le réactif de Zimmerman colore la glycine (16 et 166), l'histidine et le tryptophane. La proline et l'hydroxyproline peuvent être colorées sélectivement par l'isatine (1). La tyrosine, ses dérivés iodés, ainsi que d'autres acides phénoliques peuvent être révélés par la réaction de Pauly (19). Le tryptophane et d'autres dérivés de l'indole sont révélés facilement par un des réactifs d'Erlich ou de Voisenet-Rhode (16 et 125).

5. Mesure de la coloration des acides aminés :

La mesure de la coloration des acides aminés se fait selon trois techniques principales. Beaucoup de chercheurs emploient un colorimètre spécial, appelé densitomètre, qui mesure la lumière transmise ou réfléchie à travers la tache d'acide aminé en divers points de sa superficie (5, 17 31, 49, 81 107 et 108), ou à travers toute la tache (121 et 122). Winslow a prouvé que la mesure de la lumière transmise est préférable (137). D'autres emploient une comparaison visuelle entre les taches inconnues. et des taches étalon (10, 42, 64, 73, 110 et 113) ou fixent une échelle arbitraire d'intensité de coloration (56 et 57).

Une troisième technique consiste à découper et à éluer les taches chromatographiques avant ou après leur coloration finale et à évaluer cette coloration dans un tube colorimétrique. Cette méthode est celle de Block (16), de Naftalin (99), de Boissonnas (22) et de Fowden (51) qui localisent les taches d'acides aminés puis les découpent et les colorent complètement en éprouvette. La coloration de l'éluat est ensuite mesurée au colorimètre. Awapara (7), Pereira (109), Porath (112), Thompson (127), Frame (52) et d'autres (39, 68, 70, 102 et 122), ont décrit des techniques analogues. Martin (88), Jones (69), Woiwod (138), Blackburn (13) et Kuroda (76) ont élaboré des méthodes semblables en utilisant la coloration au phosphate de cuivre de Pope et Stevens (16).

Plusieurs chercheurs font l'élution des acides aminés après les avoir colorés pleinement et avoir découpé les taches produites (78, 99 et 116). Les solvants d'élution employée sont l'alcool à 50 pour cent

ou la vapeur d'eau (78) ou l'acétone aqueux à 75 pour cent (99). Lorsqu'on ne peut faire le dosage colorimétrique immédiatement ou lorsqu'on veut conserver le chromatogramme, on y applique une solution diluée de nitrate de cuivre contenant de l'acide nitrique qu'on neutralise à l'ammoniaque par la suite. Le chromatogramme est ensuite plongé dans une solution saturée de perspex chloroformique (71). Les chromatogrammes peuvent aussi, être photographiés (14 et 37) pour être mis en filière.

Fisher et ses collègues (47, 48 et 102), ont élaboré une méthode très élégante pour estimer quantitativement les acides aminés colorés. Ils ont constaté que si l'on chromatographie des volumes constants de diverses solutions d'acides aminés de teneurs variables, la surface de la tache résultante est proportionnelle au logarithme de la concentration de la solution. En déterminant la surface des taches au moyen d'un planimètre, on peut en déduire la concentration en se basant sur une courbe de calibration.

On trouve aussi que si le volume chromatographié n'est pas constant, la concentration de la substance chromatographiée est proportionnelle au produit de la superficie de la tache par l'intensité de la coloration (3, 17, 18 et 23), mais cette méthode n'offre pas d'avantage sur la première.

Après avoir étudié et essayé les méthodes qui semblaient les plus convenables, il devint évident qu'il y avait beaucoup de progrès à faire dans le domaine de la chromatographie sur papier. Les principales difficultés se rencontrent dans la résolution des taches de certains acides aminés et dans leur localisation à des endroits fixes. La plupart des améliorations apportées introduisent des inconvénients aussi ennuyeux que ceux qui devaient être éliminés. En outre, peu d'auteurs donnent des critères permettant d'apprécier la précision et le rendement de leur méthode. Il parut donc nécessaire de développer une méthode papyrochromatographique complète et quantitative pour le dosage des acides aminés sériques.

III. Recherche d'un nouveau procédé expérimental

L'expérience ayant démontré que le dosage des acides aminés par chromatographie sur colonne n'était pratique que pour quelques-uns

seulement, l'investigation des possibilités offertes par la chromatographie sur papier fut entreprise. Avant de pouvoir appliquer la chromatographie sur papier aux acides aminés du sang, il a fallu choisir et mettre au point la méthode fournissant les meilleurs résultats avec des acides aminés purs et ensuite élaborer un procédé d'extraction des mêmes substances dans le sang, qui permit d'utiliser cette méthode. Le travail expérimental se fit donc en deux étapes comportant l'analyse d'acides aminés purs et l'analyse des acides aminés trouvés dans le sérum.

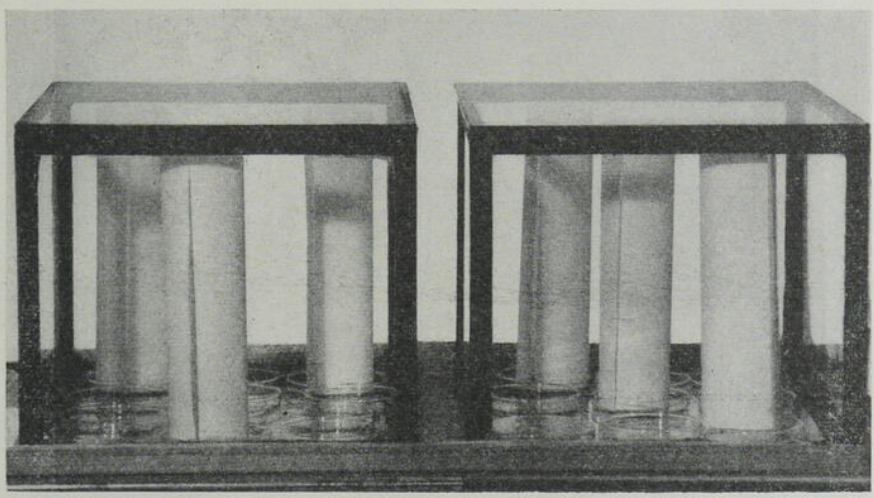


Figure 1. — Appareil à chromatographie avec boîtes de Pétri.

A. *Chromatographie des acides aminés purs*

1. *Appareil:*

L'appareil à chromatographie fut conçu de façon à permettre de faire plusieurs analyses de front. Comme le fait voir la figure 1, il consistait en deux aquariums de 14 pouces de large par 17 pouces de long et 12 pouces de haut, dont les joints étaient étanchés à la paraffine et dans lesquels étaient placées des boîtes de Pétri ouvertes servant de récipients aux développateurs. Chaque boîte de Pétri, de 100 mm de diamètre, contenait assez de développateurs pour imbiber complètement une feuille de papier Whatman à chromatographie de 10×10 pouces. D'ordinaire 25 ml suffisent amplement.

On peut se dispenser de l'emploi des boîtes de Pétri et utiliser les aquariums comme récipients, mais la quantité de solvants séparateurs nécessaire est beaucoup plus élevée et le nettoyage des aquariums est plus difficile. De plus, il faut paraffiner tout le fond de ces appareils pour éviter le coulage. Même dans ces conditions, les solvants finissent par se mélanger à la paraffine et obligent à reparaffiner les appareils.

Les feuilles de papier à chromatographie, portant l'échantillon à analyser, peuvent être attachées par leurs bords en forme de cylindre et

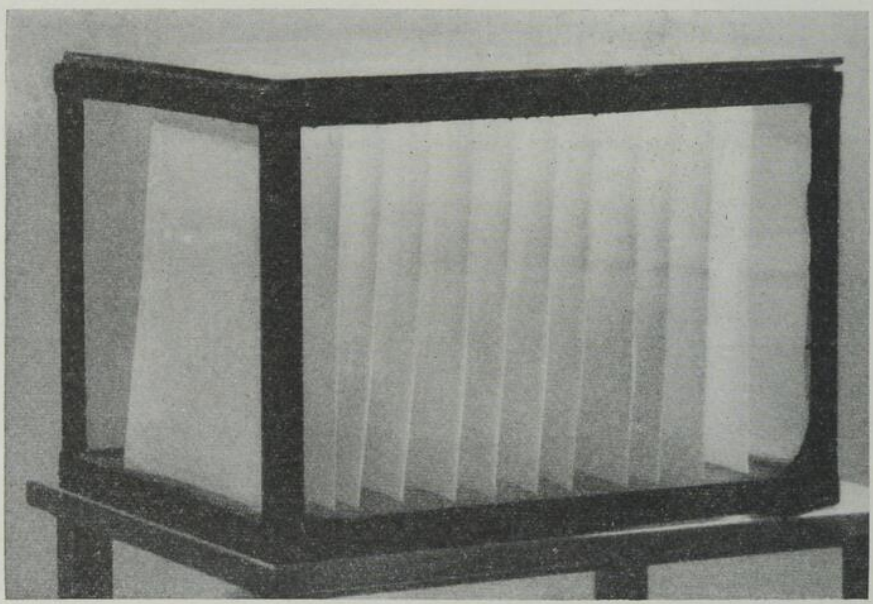


Figure 2. — Appareil à chromatographie avec support pour chromatogrammes.

placées debout dans les boîtes de Pétri ou encore elles peuvent être suspendues verticalement sur un cadre. La figure 2 fait voir les papiers chromatographiques fixés sur quatre tiges d'aluminium portées à chaque extrémité par un cadre de même métal. Les feuilles sont séparées par des tubes de verre. Le support d'aluminium repose sur le fond de l'aquarium contenant le développateur.

Outre les désavantages, déjà mentionnés, qu'on peut minimiser en plaçant un grand bassin dans le fond de l'aquarium pour empêcher tout

contact entre le développateur et la paraffine protectrice, et à ceux occasionnés par une réduction de la surface utilisable, à cause des trous qu'il faut ménager dans le papier à ses quatre coins, et par la possibilité que les papiers, devenus imbibés de développateurs, gondolent et adhèrent l'un à l'autre, cet arrangement ne permet pas d'utiliser plus de feuilles de papier et il nécessite l'emploi d'une plus grande quantité de solvant. Voilà pourquoi, la méthode employant les boîtes de Pétri fut préférée.

Il est à recommander de placer les aquariums dans une hotte ou une chambre à température constante, si l'on veut obtenir des résultats concordants et uniformes, car la température et l'humidité ont une influence considérable sur le développement et la coloration, comme il sera démontré par la suite.

Pour conserver une composition constante aux développateurs et les empêcher de s'évaporer, une plaque de verre épais, reposant sur les bords de l'aquarium recouverts d'une bande de caoutchouc ou de ruban gommé, le ferme hermétiquement de façon à ce que l'atmosphère intérieure soit saturée de la vapeur du développateur. Cette condition facilite l'ascension du solvant dans le papier en empêchant les odeurs des vapeurs de se répandre, et est nécessaire avec les solvants contenant des substances volatiles. Lorsqu'il s'agit de solvants modérément volatiles on peut à la rigueur la négliger. Quand un aquarium a servi pour la phase phénol il n'est jamais plus utilisé pour la phase lutidine et inversément.

Le développateur est introduit quelques minutes avant la mise en place des papiers à chromatogramme ce qui permet d'assurer, selon le besoin, dans l'aquarium une vapeur saturante.

2. Choix des développateurs :

La méthode bidimensionnelle employée par Boissonnas (21) pour la séparation des acides aminés purs offre l'avantage d'utiliser des produits courants et peu dispendieux. Celui-ci chromatographie dans une direction au moyen du phénol saturé d'eau, 70 : 30, puis à 90° de cette direction au moyen du propanol saturé d'eau 70 : 30. Aux conditions des expériences faites, cette combinaison n'a pas donné une séparation satisfaisante pour le groupe comprenant l'acide glutamique, la cystine, la sérine, la glycine, l'ornithine, la lysine et l'arginine. D'autres développateurs furent alors essayés pour la séparation dans la seconde dimension.

Des mélanges d'eau avec les différents butanols, les différents alcools amyliques, la lutidine, l'acétone uréique et le mélange lutidine-collidine-eau, 1 : 1 : 1, 2, furent mis à l'essai. C'est ce dernier mélange qui a donné les meilleurs résultats. En effet, en plus de fournir une séparation supérieure (figure 3), il permet d'obtenir des taches de couleurs plus variées et plus intenses lorsqu'on les traite à la nihydrine. La composition de ce mélange n'est pas affectée par les changements de température variant de 0° à 41°C. A plus haute température il devient trouble par suite d'une diminution de la solubilité des bases organiques dans l'eau. Il est préférable au mélange à parties égales de lutidine et de collidine saturées d'eau, car la solubilité de ces deux composés varie avec la température et peut entraîner des modifications du chromatogramme dues à des changements dans les proportions du mélange.

Les développateurs adoptés furent donc le mélange phénol-eau, 70 : 30, et le mélange lutidine-collidine-eau, 1 : 1 : 1, 2. Ces mélanges ont donné, avec des acides aminés purs, des chromatogrammes du type illustré dans la figure 3 et dont les colorations se distribuent selon le tableau I.

TABLEAU I

Coloration des acides aminés de la figure 3

Acide aspartique	vert	*Méthionine*	violette
Acide cystéique	bleu foncé	*Méthionine-sulfoxyde*	violette
Acide glutamique	violet	*Méthionine-sulfone*	violet
α-alanine	violette	*Ornithine*	violette
Arginine	gris-rougeâtre	*Phénylalanine*	brun-violet
Citrulline	violette	*Proline*	jaune
Cystine	violet-rougeâtre	*Sels et graisses*	jaune-brun
Glucosamine	bleu foncé	*Sérine*	violette
Glutamine	violet-rougeâtre	*Taurine*	violette
Glycine	brune	*Thréonine*	gris-bleu
Histidine	violet-rougeâtre	*Tyrosine*	bleu-violet
Lysine	violette	*Valine*	violette

Vu que ce couple de développateurs alterne un mélange acide dans le sens vertical avec un mélange alcalin dans le sens horizontal et que les acides aminés comprennent des composés acides, basiques et au voisinage

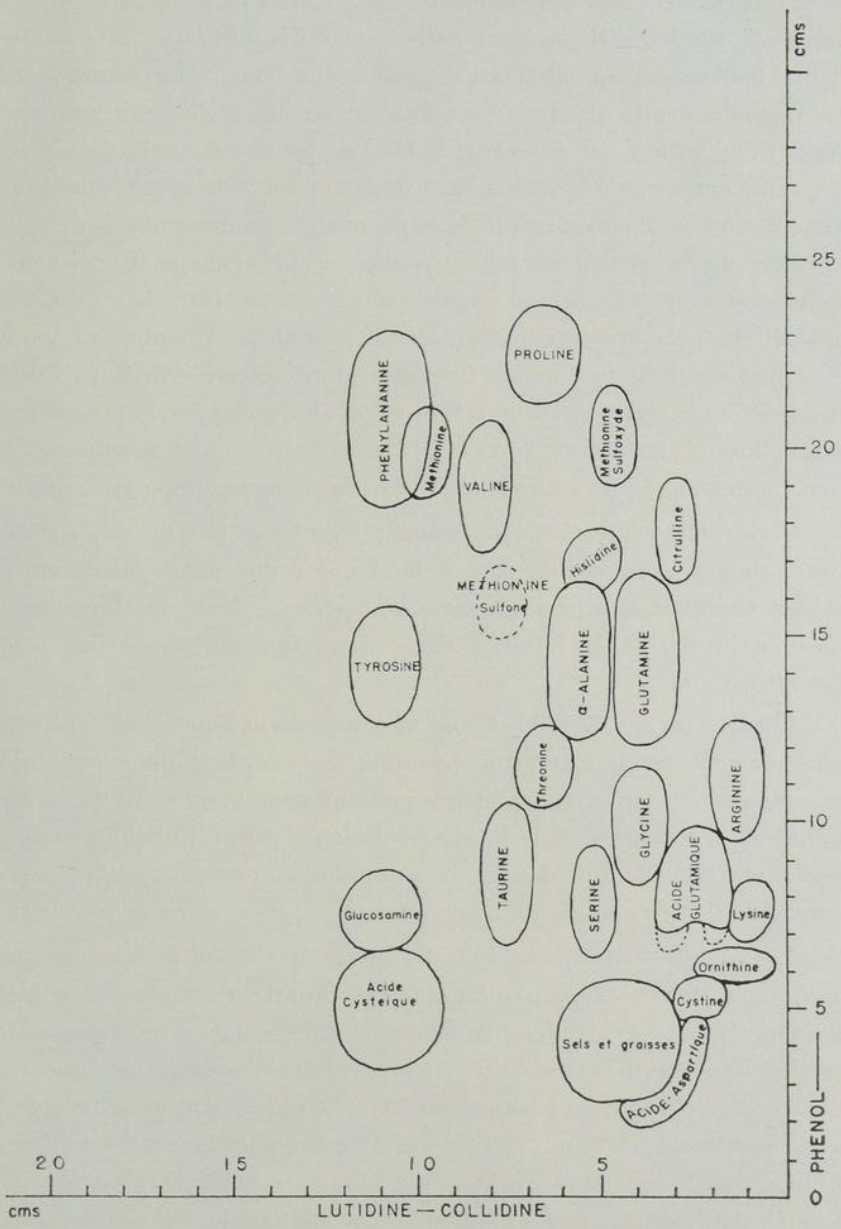


Figure 3. — Chromatogramme des acides aminés d'un sérum.

de la neutralité comme le tableau II le rappelle, il y avait raison de présumer que leurs Rf seraient nettement différents à des pH inverses et que leur séparation en serait d'autant plus facile. La pratique n'a pas répondu à cette attente avec autant de fidélité qu'il aurait fallu pour vérifier l'hypothèse parfaitement. Dans le phénol saturé d'eau deux facteurs influent sur le Rf : la longueur de la chaîne carbonique et les groupements fonctionnels en surplus du groupement amino-éthanoïque. En l'absence de ces groupements fonctionnels additionnels le Rf des acides aminés est proportionnel au nombre d'atomes de carbone. Ainsi, la série aliphatique homologue comprenant la glycine, l'alanine, la valine et la leucine, dont les chaînes contiennent respectivement deux, trois, quatre et cinq atomes de carbone forme après le développement une courbe parabolique où les termes sont placés dans l'ordre de leur nombre de carbones, la chaîne la plus longue étant la plus éloignée du point de départ.

Si tous les groupements fonctionnels sont les mêmes et fixés aux mêmes carbones, seule la longueur de la chaîne influe sur le déplacement qui est analogue à celui d'une série homologue. Ainsi, la thréonine se place au-dessus de la sérine, l'acide glutamique au-dessus de l'acide aspartique.

Lorsque les acides diffèrent par un groupement fonctionnel additionnel seulement, les noyaux hétérocycliques azotés et le groupement amide se comportent comme des accélérateurs qui augmentent le Rf des acides aminés dans le phénol et la lutidine-collidine. Ainsi, l'histidine est au-dessus et à gauche de l'alanine, la glutamine au-dessus et légèrement à gauche de l'acide glutamique.

Les groupements amine, hydroxyle, carboxyle, sulfhydryle, sulfure, sulfinyle, sulfonyle et acide sulfonique se comportent comme des retardateurs qui, à des degrés différents, abaissent dans le phénol le Rf des acides porteurs et ont des effets divers dans la lutidine-collidine. Comme exemple de l'effet de ces groupements dans le phénol on peut citer que la lysine se place en-dessous de la leucine, l'hydroxyproline en-dessous de la proline, l'acide aspartique, la cystéine, la cystine et l'acide cystéique en-dessous de l'alanine, la méthionine, le sulfoxyde de méthionine et la méthionine sulfonée en-dessous de la leucine. Dans la lutidine-collidine les groupements sulfhydryle et acide sulfonique augmentent le Rf, car la

(7)

TABLEAU II

Classification des acides aminés suivant leur pH

ACIDES AMINÉS	pKa1	pKa2	pKa2	pKb2	pI (pH)
1. Acides aminés fortement acides :					
l-Acide aspartique	3,86	9,82	11,93		2,98
l-Acide glutamique	4,07	9,47	11,90		3,08
2. Acides aminés faiblement acides :					
l-Cystine	8,00	10,25	11,95	12,95	5,02
-Taurine	8,75		12,53		5,11
l-Tyrosine	9,11	10,07	11,80		5,63
dl-Sérine	9,15		11,79		5,68
dl-Méthionine	9,21		11,72		5,74
-Hydroxy – l-proline	9,73		11,08		5,82
l-Tryptophane	9,39		11,62		5,88
dl-Phénylanine	9,24		11,42		5,91
dl-Valine	9,72		11,71		6,00
dl-Leucine	9,74		11,67		6,04
-Glycine	9,78		11,65		6,06
dl-Alanine	9,87		11,65		6,10
l-Proline	10,60		12,0		6,3
3. Acides aminés basique :					
l-Histidine	9,18		7,90	12,23	7,64
l-Lysine	10,53		3,05	11,92	9,47
l-Arginine	12,48		4,96	11,99	10,76

Le pKa1 (pK de la première fonction acide, le pKa2 (pH de la deuxième fonction acide), le pKb1 (pK de la première fonction basique), et le pKb2 (pK de la deuxième fonction basique) sont obtenus au moyen de l'équation classique de l'ionisation et de l'expression correspondante de la loi d'action de masse. La valeur du pH aux points isoélectriques sont calculés d'après l'expression : $pI = \frac{1}{2}$ (pKa1 + pKeau − pKb1). L'erreur est d'environ 0,5 pour cent quand cette expression est employée pour calculer les valeurs pI de la cystine, de la tyrosine et de la diiodo-tyrosine, le pKeau étant de 14.

cystéine et l'acide cystéique sont au-delà de l'alanine; les groupements carboxyles, sulfure sulfinyle, sulfonyle et amine abaissent le Rf, car l'acide aspartique est en deçà de l'alanine, la méthionine, le sulfoxyde de méthionine et la méthionine sulfonée en deçà de la leucine, la lysine en deçà de la leucine.

Le pouvoir séparateur des solvants est influencé par plusieurs facteurs et c'est en les contrôlant qu'on peut l'améliorer. La présence d'une vapeur saturante du solvant dans l'appareil permet de prévenir son évaporation, de faciliter son ascension dans le papier et de stabiliser sa capacité de dissolution des acides analysés. La température influe aussi sur les solvants. Une élévation de température favorise l'ascension de la lutidine-collidine. Toutefois, cette élévation ne doit pas dépasser 40°C., car alors le solvant pourrait se décomposer par suite de la diminution de la solubilité dans l'eau de la lutidine et de la collidine lorsque la température s'élève. Au contraire, la polymérisation du phénol est accélérée par une élévation de température et son ascension en est fortement retardée. La présence dans l'appareil d'un préservatif comme NaCN ou l'acide ascorbique réussit à inhiber cette décomposotion mais n'empêche pas le solvant de se dessécher et de ralentir son ascension. Bien plus, pour qu'elle soit uniforme, l'ascension du phénol doit se faire à température sensiblement constante car une modification de la température produit une discontinuité de la chromatographie et tout se passe comme si une nouvelle chromatographie s'opérait. L'ouverture de la chambre à chromatographie au cours d'opération a un effet semblable. Une série d'expériences entreprises dans le but de déterminer les conditions optima de température pour la séparation par les deux systèmes a donné les résultats compilés au tableau III

Il est préférable de n'utiliser les solvants séparateurs qu'une seule fois, car leurs proportions sont modifiées au cours de la chromatographie. Cette modification entraîne des changements de Rf. Au cours de la chromatographie les solvants séparateurs subissent une perte d'eau.

Chacun des développateurs donne une séparation dont le rendement dépend de leur pureté. Il faut donc éliminer le phénol aussi complètement que possible avant de placer les papiers dans la lutidine-collidine. Les meilleurs résultats ont été obtenus en plaçant le papier sor-

TABLEAU III

Effet de la température sur l'ascension des solvants

TEMPÉRATURE	DURÉE DE L'ASCENSION	
	DANS LE PHÉNOL	DANS LA LUTIDINE
20°C.	24 h.	12 h.
25°C.	18 h.	9 h.
30°C.	22 h.	7 h.
35°C.	24 h.	6 h.
40°C.	se décompose	5,5 h.

tant du phénol dans un courant d'air pendant huit heures. L'usage de la chaleur d'une lampe à rayons infrarouges donne une évaporation plus complète et plus rapide, mais réduit la réactivité des acides aminés vis-à-vis de la ninhydrine. Le lavage du papier à l'acétone ou à l'éther de pétrole pour enlever les dernières traces de phénol améliore sensiblement la seconde séparation et ne peut être effectué avant par crainte de pertes.

3. *Coloration des acides aminés:*

La révélation des taches d'acides aminés a été faite en utilisant la ninhydrine parce que ce colorant permet de déceler tous les acides α ou β aminés ayant un hydrogène libre. La méthode d'abord essayée fut celle de Boissonnas. Cette méthode de révélation quantitative se fait en deux étapes: la première consiste en une coloration ponctuelle, indiquant les contours de la tache à découper, et la seconde est une coloration complète de l'éluat de la tache découpée. Cette méthode exige un technicien expérimenté et s'est avérée trop exposée à des erreurs de délimitation et à des pertes pour être employée dans une analyse de routine.

La méthode de Consden consiste à vaporiser une solution de ninhydrine sur tout le chromatogramme, à laisser sécher et à éluer chaque tache complètement colorée. En la modifiant de façon à la rendre quantitative et pratique cette méthode a donné des résultats beaucoup plus concordants que celle de Boissonnas. En effet, le procédé a l'avantage d'être

rapide et facile, mais il lance dans l'atmosphère des vapeurs irritantes et susceptibles de colorer la peau même si on opère dans une hotte. Il en résulte de graves inconvénients pour l'opérateur et son entourage. L'immersion du papier dans un bain de colorant évite ces inconvénients mais l'excès de colorant en s'écoulant peut produire des traînées. De plus cette méthode entraîne une perte considérable de colorant non utilisé. La méthode la plus simple et la moins exposée aux pertes consiste à humecter le papier au moyen d'une pipette remplie de colorant en promenant sur le papier le bout de la pipette d'où on laisse le colorant s'écouler lentement. La quantité de colorant ainsi employée est beaucoup plus faible que dans les autres méthodes et peut se mesurer quantitativement.

L'application de la ninhydrine donne les meilleurs résultats lorsqu'elle est faite après le dernier développement. La coloration des acides aminés avant la deuxième séparation annule le pouvoir séparateur de la lutitine-collidine. L'incorporation du colorant à ce dernier développateur donne une coloration beaucoup plus pâle et plus lente à apparaître, même si on double la quantité de colorant utilisé. L'addition d'acétone sur le papier n'améliore pas les résultats. L'étude de l'intensité des colorations obtenues est reportée après l'élution parce qu'elle n'a pas été faite directement sur le papier mais sur l'éluat des taches des acides aminés afin de rester dans les conditions qui sont associées à l'utilisation de la méthode pratique.

Le choix du solvant de la ninhydrine exerce une grande influence sur la vitesse de révélation, l'intensité et la netteté des taches. Ces trois caractères sont en relation étroite avec la volatilité du solvant. Des différents solvants étudiés, tels que l'eau, les alcools méthylique, éthylique, propylique, butylique et l'acétone, cette dernière a semblé préférable en pratique comme le démontre le tableau IV.

D'après le tableau IV on peut constater que l'eau donne la coloration la plus forte, mais ne peut être utilisée parce qu'elle déforme et déplace les taches d'acides aminés. La coloration obtenue en utilisant un solvant organique est affectée par le pH de la solution et sa volatilité. Un faible changement de pH diminue fortement la sensibilité de la méthode. Si l'on fait la coloration des acides aminés après traitement par la lutidine, qui élève le pH, elle augmente d'intensité comme le démontre le tableau V.

TABLEAU IV

Influence du solvant de la ninhydrine sur la coloration des acides aminés

SOLVANT DE LA NINHYDRINE	pH DE LA SOLUTION	DENSITÉ OPTIQUE DES ACIDES AMINÉS						FORME DES TACHES
		Acide aspartique	Acide glutamique	Glycine	Alanine	Valine	Proline	
Eau	5,0	0,054	0,196	0,080	0,170	0,135	0,020	Traînées abondantes
Alcool méthylique	4,5	0,038	0,124	0,085	0,114	0,085	0,010	Traînées modérées
Alcool éthylique	4,2	0,036	0,105	0,070	0,100	0,080	0,018	Traînées légères
Alcool propylique	4,0	0,010	0,015	0,010	0,040	0,015	0,001	Normales
Alcool butylique	3,5	0,004	0,005	0,008	0,010	0,008	0,001	Normales
Acétone absolu	3,1	0,010	0,025	0,015	0,030	0,025	0,005	Normales

TABLEAU V

Effet de la lutidine sur la coloration des acides aminés

SOLVANT DE LA NINHYDRINE 5%	pH DU COLORANT	pH DE LA COLORATION	SÉCHAGE DE LA LUTIDINE	ACIDES AMINÉS COLORÉS (dens. opt.)						FORME DES TACHES
				Acide aspartique	Acide glutamique	Glycine	Alanine	Valine	Proline	
Alcool absolu	4,2	5,0	24 h.	0,015	0,09	0,06	0,092	0,08	0,005	Léger coulage
Acétone absolu	3,1	4,5	24 h.	0,010	0,10	0,04	0,055	0,04	0,005	Aucun coulage
Alcool absolu	4,2	5,2	2 h.	0,045	0,125	0,095	0,175	0,135	0,010	Léger coulage
Acétone absolu	3,1	5,0	2 h.	0,050	0,110	0,085	0,155	0,11	0,010	Aucun coulage

D'après le tableau IV, l'alcool produit une coloration légèrement plus intense que l'acétone parce qu'il est un peu moins acide, mais il tend à déformer les taches d'acides aminés et ne produit pas une coloration aussi uniforme que l'acétone parce qu'il s'imprègne moins bien dans le papier. Voilà pourquoi l'acétone a été utilisée plutôt que l'alcool comme solvant de la ninhydrine.

Le tableau VI démontre de plus que la coloration se fait à un pH optimum de sept et qu'un pH acide diminue la coloration tandis qu'un pH supérieur à neuf la remplace par une teinte jaune qui s'étend d'une façon moins marquée à tout le papier. Voilà pourquoi, il n'est pas recommendable de neutraliser la solution de ninhydrine car les bases azotées ne peuvent être employées à cause la teinte bleue qu'elles produisent et les bases minérales produisent une teinte jaune par elles-mêmes et une teinte bleue en présence de lutidine. L'usage de cette base comme solvant est toutefois suffisant pour amener le pH de la coloration entre cinq et sept pour une durée de séchage de trois à six heures. Au-delà de six heures la coloration diminue, comme le tableau VII le montre. On en conclut que les chromatogrammes ne doivent pas être révélés dans une atmosphère acide ou alcaline. Il est donc préférable de colorer les chromatogrammes dans une hotte ou une chambre à l'abri des vapeurs

TABLEAU VI

Effet du pH sur la coloration

ACIDES AMINÉS	DENSITÉ OPTIQUE A DIFFÉRENTS pH						
	pH 1	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9	pH 11	pH 13
Valine	0,005	0,008	0,014	0,055	0,026	0,005	0,000
«	0,005	0,008	0,013	0,030	0,024	0,005	0,000
«	0,005	0,008	0,012	0,030	0,021	0,005	0,000
Glycine	0,005	0,005	0,009	0,028	0,019	0,006	0,000
«	0,005	0,005	0,009	0,020	0,019	0,005	0,000
«	0,005	0,005	0,008	0,025	0,018	0,005	0,000
Protine	0,005	0,005	0,003	0,003	0,005	0,005	0,000
«	0,003	0,003	0,003	0,003	0,006	0,004	0,000
«	0,003	0,003	0,003	0,003	0,005	0,003	0,000

acides ou ammoniacales et de faire un blanc pour éliminer toute coloration du fond du papier à chromatographie, ainsi qu'un chromatogramme étalon pour vérifier les courbes préparées.

TABLEAU VII

Effet de la durée du séchage de la lutidine sur la coloration

DURÉE DU SÉCHAGE	SÉCHAGE DANS UN COURANT D'AIR				SÉCHAGE SANS COURANT D'AIR			
	Lectures			Moyenne	Lectures			Moyenne
1 h.	0,105	0,120	0,125	0,117	0,935	0,037	0,040	0,037
2 h.	0,125	0,110	0,125	0,120	0,090	0,105	0,095	0,097
3 h.	0,130	0,130	0,105	0,122	0,120	0,145	0,130	0,132
4 h.	0,145	0,125	0,132	0,134	0,115	0,125	0,155	0,110
5 h.	0,120	0,125	0,120	0,122	0,120	0,130	0,125	0,125
6 h.	0,130	0,140	0,125	0,132	0,125	0,120	0,120	0,122
12 h.	0,120	0,115	0,105	0,113	0,110	0,075	0,095	0,093
18 h.	0,060	0,070	0,070	0,067	0,065	0,080	0,075	0,073
24 h.	0,040	0,045	0,040	0,042	0,035	0,040	0,030	0,025

La concentration de la ninhydrine affecte particulièrement l'intensité de la coloration, car lorsque cette concentration s'abaisse en dessous de 0,5 pour cent, l'intensité de la coloration diminue rapidement, mais au-dessus de ce point critique l'amélioration de la coloration est peu sensibles, comme le démontre la figure 4. Afin de rendre la méthode aussi économique que possible sans nuire appréciablement à l'intensité de la coloration, la concentration critique de 0,5 g dans 100 ml d'acétone a été choisie.

La lumière ne semble pas inhiber la coloration mais au contraire elle paraît l'augmenter légèrement, comme le démontre le tableau VIII. Certains acides aminés ont, en l'absence de lumière, une teinte différente de celle qu'ils ont à la lumière. La cystine est bleu-vert en l'absence de lumière et violet-rougeâtre à la lumière. Elle ne se distingue pas de l'acide aspartique lorsqu'elle est révélée à la noirceur. La tyrosine ne se colore presque pas en l'absence de lumière. A l'abri de la lumière, la phénylalanine a une teinte différente de celle qu'elle a à la lumière. Il est donc préférable que la coloration des acides aminés soit faite à la lumière.

La température affecte la vitesse de la coloration mais semble peu modifier son intensité finale après un temps suffisamment long. La figure 5 montre que si on fait la coloration à 10°C. (au frigorifique) au lieu de la température de la chambre (24°C. à 28°C.), la coloration prend beaucoup plus de temps à apparaître, mais le tableau IX montre que, pour la valine, au bout de 48 heures l'intensité de la coloration faite au

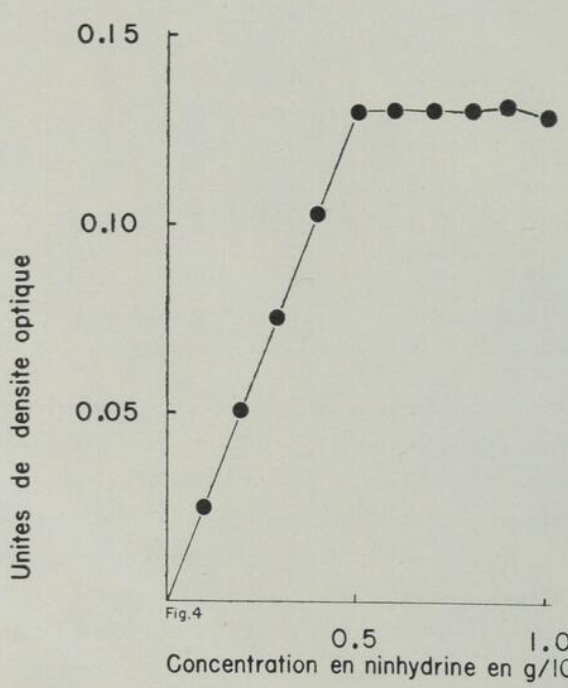


Figure 4. — Effet de la concentration de la ninhydrine sur la coloration d'un mélange de 22 acides aminés.

réfrigérateur rejoint presque celle de la coloration faite à la température de la chambre.

Pour obtenir ces résultats, des taches contenant dix mcg d'acide aminé furent imprégnées dans deux papiers à chromatographie. L'un fut placé au frigorifique (10°C.) et l'autre dans une hotte à la température de la chambre (24°C.). Cinq minutes après l'application de la ninhydrine, la couleur commençait à apparaître sur le papier placé dans la hotte,

tandis qu'au froid la coloration ne commençait qu'au bout d'une heure et demie.

Si on élève trop la température, comme lorsqu'on chauffe le chromatogramme avec une lampe à rayons infrarouges, le fond du papier à chro-

TABLEAU VIII

Effet de la lumière sur la coloration des acides aminés

ACIDES AMINÉS	DENSITÉ OPTIQUE (TRIPLICATA) FOURNIE PAR DES COLORATIONS D'ÉGALES DURÉES SUR DES ÉCHANTILLONS IDENTIQUES	
	A la lumière	A la noirceur
Ornithine	0,055	0,055
Proline	0,008	0,005
Phénylalanine	0,060	0,030
Cystine	0,018	0,020
Acide glutamique	0,060	0,060
Histidine	0,050	0,050
Tryptophane	0,015	0,015
Glutamine	0,100	0,100
Glycine	0,055	0,045
Leucine	0,100	0,090
Alanine	0,100	0,100
Citrulline	0,075	0,065
Valine	0,110	0,105
Tyrosine	0,020	0,005
Taurine	0,060	0,062
Sérine	0,040	0,040
Acide aspartique	0,040	0,035
Arginine	0,075	0,080
Méthionine	0,090	0,090
Lysine	0,050	0,050
Glucosamine	0,030	0,030

matographie devient coloré avec une intensité variable suivant la durée du chauffage et les régions du papier chauffées. La coloration à la température de la chambre a l'avantage de n'exiger aucun travail technique et de donner un chromatogramme dont le fond n'est pratiquement pas coloré.

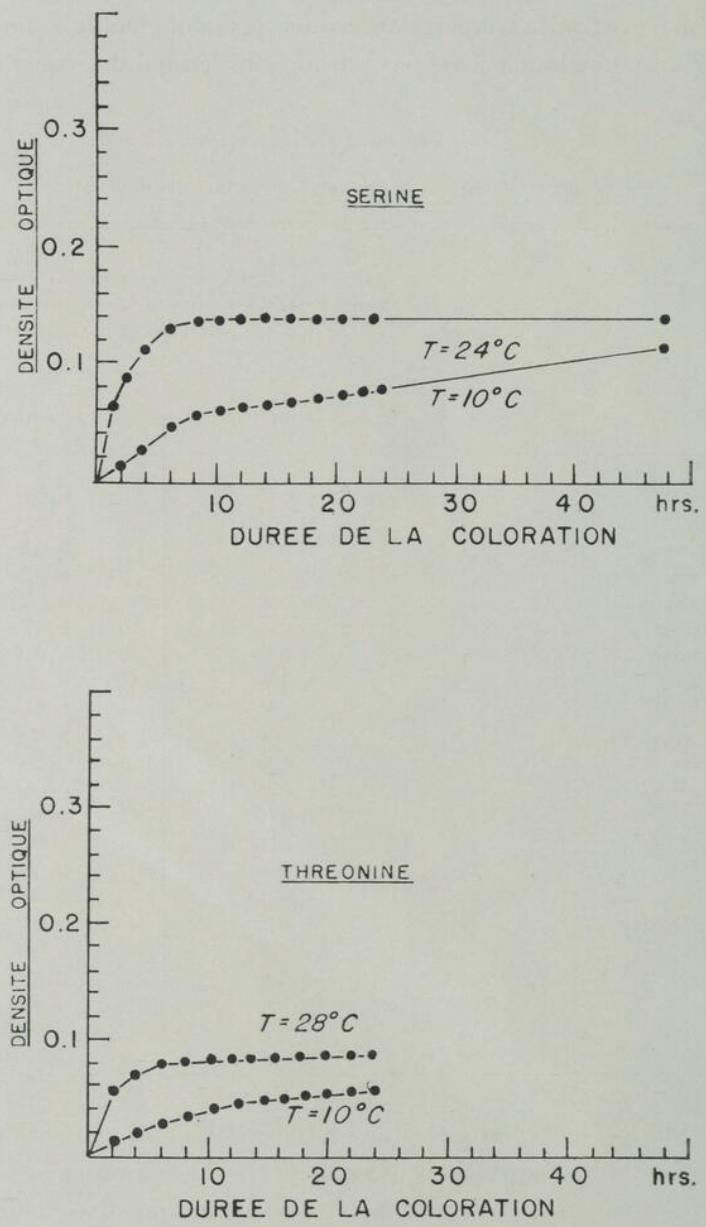


Figure 5.—Effet de la température ambiante sur la coloration des acides animés.

L'humidité affaiblit la coloration et retarde son apparition, probablement parce qu'elle empêche les gaz dégagés par la réaction de se libérer.

Il est à noter que la solution de ninhydrine dans l'acétone est relativement stable, car elle donne les mêmes résultats au bout de deux mois et plus (tableau X). Après huit semaines elle commence à colorer moins fortement. On doit cependant s'assurer qu'elle ne change pas de couleur, ce qui indique un changement de PH. La ninhydrine est jaune en milieu légèrement acide et devient de plus en plus brune lorsque le pH s'élève.

TABLEAU IX

Effet de la température sur la coloration des acides aminés

DURÉE DE LA COLORATION	COLORATION FAITE A 24°C. LECTURE EN TRIPLICATA (D.O.)			COLORATION A 10°C. LECTURE EN TRIPLICATA (D.O.)		
1 h.	0,055	0,065	0,070	0,000	0,000	0,000
2 h.	0,085	0,075	0,095	0,010	0,015	0,010
3 h.	0,095	0,090	0,095	0,018	0,018	0,018
4 h.	0,098	0,110	0,115	0,025	0,030	0,030
5 h.	0,110	0,120	0,112	0,050	0,040	0,040
24 h.	0,130	0,110	0,110	0,090	0,080	0,070
48 h.	0,105	0,130	0,095	0,110	0,118	0,110

Des taches contenant dix mcg de valine furent imprégnées dans deux papiers à chromatographie. L'un fut placé au frigorifique (10°C.) et l'autre dans une hotte à la température de la chambre (24°C.). Cinq minutes après l'application de la ninhydrine, la couleur commençait à apparaître sur le papier placé dans la hotte, tandis qu'au froid, la coloration ne commençait qu'au bout d'une heure et demie.

4. *Élution des acides aminés colorés:*

L'élution des taches d'acides aminés révélés semble avoir rebuté ceux qui utilisent la chromatographie sur papier, parce qu'on craignait des pertes et parce qu'elle prolonge l'analyse. Le densitomètre a été utilisé la plupart du temps pour cette opération parce qu'il est beaucoup plus rapide. Comme l'exactitude de cet intrument est fort aléatoire, étant donné que l'intensité de la coloration varie suivant la forme, la grandeur, la résolution et la disposition des taches, et que les résultats

obtenus sont par suite peu consistants, les procédés d'élution ont paru plus sûrs et leur utilisation a donné des résultats d'une précision très satisfaisante comme le démontrent les résultats du tableau XI obtenus avec trois échantillons d'un même patient.

Les acides aminés colorés par la ninhydrine sont solubles dans l'eau, l'alcool à 95 pour cent et l'acétone à 50 pour cent. Les intensités de colo-

TABLEAU X

Stabilité de la solution de ninhydrine

ACIDES AMINÉS (10 mcgm)	DENSITÉ OPTIQUE DE LEUR CONCENTRATION A LA NINHYDRINE (MOYENNE DE 3 ESSAIS)		
	Solution fraîche	Après 30 jours	Après 60 jours
Proline	0,0088	0,0088	0,0044
Cystine	0,0177	0,0200	0,0177
Histidine	0,0505	0,0500	0,0505
Glutamine	0,1024	0,1000	0,0942
Leucine	0,1024	0,099	0,0915
Citrulline	0,0808	0,080	0,0808
Tyrosine	0,0132	0,0140	0,0132
Sérine	0,041	0,0410	0,041
Arginine	0,0757	0,0760	0,0757
Phénylalanine	0,0655	0,0660	0,0315
Acide glutamique	0,0605	0,0600	0,0605
Tryptophane	0,0177	0,0180	0,0177
Glycine	0,0555	0,0600	0,0475
Alanine	0,0969	0,0900	0,0915

ration et, du même coup, le pouvoir dissolvant obtenu en éluant des quantités égales d'acides aminés au moyen de volumes égaux de ces trois solvants, ont été comparées. En répétant ces comparaisons il fut constaté que les intensités obtenues en éluant avec l'eau des taches idenques donnaient des lectures très variables. Ces variations furent attribuées au pH de cet éluant. L'élution d'une série de taches identiques de valine avec de l'eau à des pH variables a permis de constater qu'un

TABLEAU XI

Accord de chromatogrammes préparés en triplicata

ACIDES AMINÉS	DENSITÉ OPTIQUE		
	Premier échantillon	Deuxième échantillon	Troisième échantillon
Acide aspartique	0,009	0,009	0,009
Cystine	0,027	0,027	0,025
Ornithine	0,007	0,005	0,010
Acide glutamique	0,043	0,050	0,045
Glycine	0,022	0,022	0,024
Sérine	0,022	0,018	0,018
Taurine	0,013	0,011	0,010
Acide cystéique	0,004	0,004	0,004
Glucosamine	0,004	0,004	0,004
Glutamine	0,081	0,061	0,075
Alanine	0,081	0,081	0,081
Valine	0,032	0,036	0,030
Phénylalanine	0,046	0,048	0,046
Taurine	0,004	0,004	0,004
Tyrosine	0,009	0,009	0,009
Thréonine	0,007	0,004	0,007

pH acide ou trop alcalin fait disparaître la coloration. Cette coloration passe du bleu violet au jaune lorsque le pH varie entre une faible acidité et une faible alcalinité. Il en résulte une courbe présentant un maximum d'intensité entre un pH de 6,5 à 7,5 comme l'indique la courbe de la figure 6.

Dans ces conditions, l'eau fut tamponnée avec 0,5 pour cent d'acétate de sodium pour donner un pH final entre 6,5 et 7,5. Cette solution fut comparée avec l'alcool à 95 pour cent et l'acétone à 50 pour cent au point de vue de la valeur élutive. Les colorations fournies par 20 mcg de glutamine et lues à une longueur d'onde de 550 millimicrons après une heure d'élution par ces trois solutions n'ont pas montré de différence significative comme le démontre le tableau XII. Dans l'alcool, la teinte de l'acide aminé passait au rouge cramoisi, dans l'acétone elle devenait

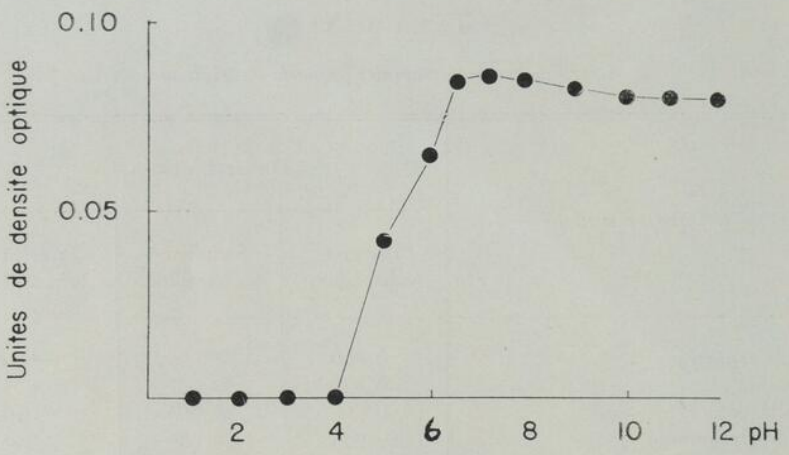


Figure 6. — Effet du pH sur la coloration des acides aminés.

bleu-violet, tandis que dans la solution tampon elle restait la même que sur le papier élué. Il est donc préférable d'employer l'eau tamponnée.

La concentration de l'acétate de sodium ne doit pas dépasser 0,5 pour cent car à des concentrations supérieures, l'acétate de sodium produit un pH alcalin qui modifie la teinte de certains acides aminés et les fait devenir jaunes.

TABLEAU XII

Colorations des éluats obtenus avec différents solvants

DURÉE D'ÉLUTION	DENSITÉ OPTIQUE DES ÉLUATS		
	Eau tamponnée	Alcool à 95%	Acétone à 50%
15 minutes	0,16	0,17	0,17
30 minutes	0,17	0,17	0,17
45 minutes	0,17	0,18	0,17
60 minutes	0,17	0,18	0,17
90 minutes	0,17	0,18	0,17
120 minutes	0,17	0,17	0,17
150 minutes	0,17	0,17	0,17

5. *Longueur d'onde optimum :*

Les courbes d'absorption ont été établies au moyen d'un appareil à enregistrement continue, Beckman DK2. Elles varient peu dans leur allure générale pour les différents acides aminés étudiés bien que l'absorption soit quantitativement différente. A l'exception de la proline ces courbes exhibent un maximum d'absorption pour une longueur d'onde

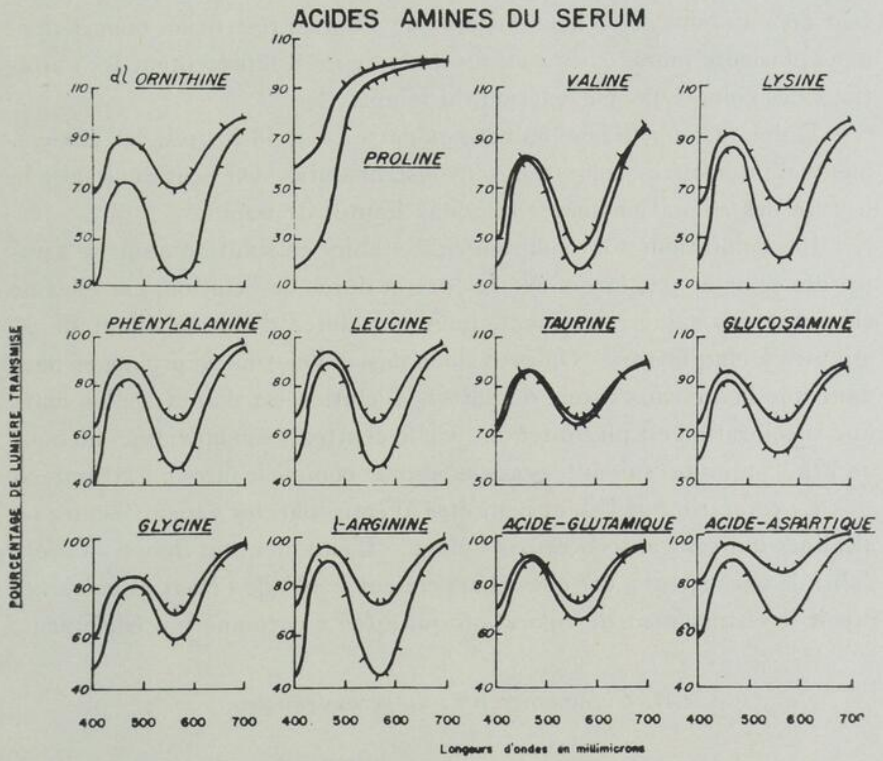


Figure 7. — Spectres d'absorption d'acides aminés colorés. Enregistrement continu sur l'appareil Beckman DK-2.

de 560 à 580 millimicrons, comme le fait voir la figure 7. La courbe d'absorption de la proline, un des acides les moins colorés, montre une légère augmentation d'intensité à une longueur d'onde de 550 millimicrons. Comme les autres courbes sont très près de leur maximum à cette longueur d'onde, on peut faire toutes les lectures à la longueur d'onde de 550 millimicrons.

6. *Stabilité et maximum des colorations :*

La rapidité de révélation n'est pas égale pour tous les acides aminés. La coloration de certains acides aminés par la ninhydrine acétonique est déjà apparente 15 minutes après l'application du révélateur. Certains acides aminés atteignent leur maximum de coloration au bout de huit heures, d'autres ne l'atteignent qu'au bout de 24 heures et plus. En outre, les colorations n'ont pas toutes la même stabilité. Certaines pâlissent déjà au bout de 48 heures alors que d'autres restent les mêmes pendans plusieurs jours. Les courbes de la figure 8 représentent les variations des colorations en fonction du temps.

D'une façon générale, on note qu'entre 24 et 48 heures, les changements d'intensité de coloration sont insignifiants. On peut donc faire la lecture des colorations entre ces deux limites de temps.

Les colorations sont suffisamment stables en solution aqueuse tamponnée pour ne pas être modifiées par la durée de l'élution, car elles ne changent pas significativement, pour une durée d'élution allant de 30 minutes à cinq heures. On peut donc laisser l'élution se prolonger pendant une heure sans risque de perte. L'élution est d'autant plus lente que la coloration est plus intense. Celle-ci atteint son maximum au bout de 30 à 45 minutes suivant les acides aminés comme le fait voir la figure 9.

La coloration de l'éluat peut être affectée par des vapeurs acides ou alcalines qui sont absorbées par l'éluat. L'éluation doit donc se faire à l'abri de ces vapeurs, car elles changeraient le pH de l'éluat et entraîneraient le changement de coloration qui a été mentionné précédemment.

B. *Chromatographie du sérum sanguin*

1. *Déprotéinisation, extraction et dessalage du sérum :*

Pour appliquer au sang la méthode chromatographique décrite ci-dessus, il faut séparer les acides aminés des protéines, des graisses et des électrolytes qui les accompagnent. En effet, les protéines aussi sont colorées par la ninhydrine et les graisses forment des taches jaunâtres qui nuisent à la révélation et peuvent causer des erreurs. Quant aux électrolytes, ils provoquent des changements de position des acides aminés et, quand ils se rencontrent en quantité suffisante, ils bloquent la

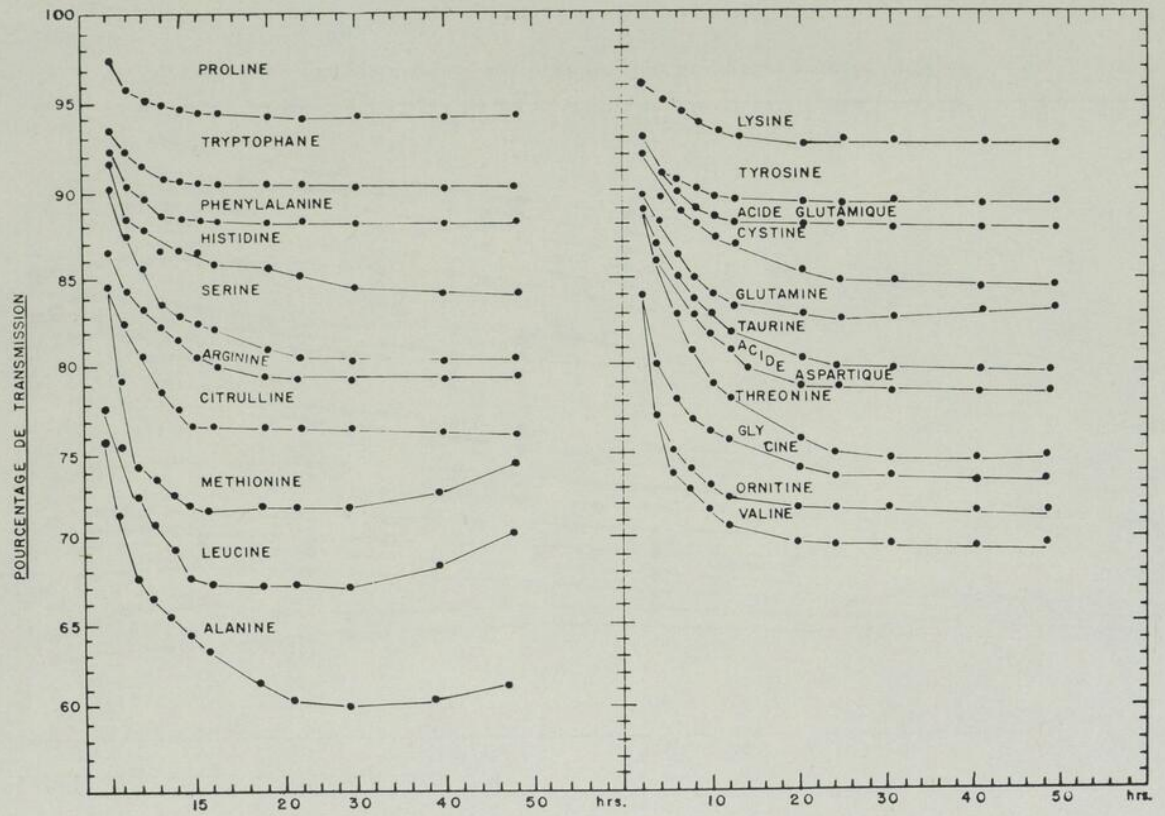


Figure 8. — Effet du temps sur la coloration du chromatogramme.

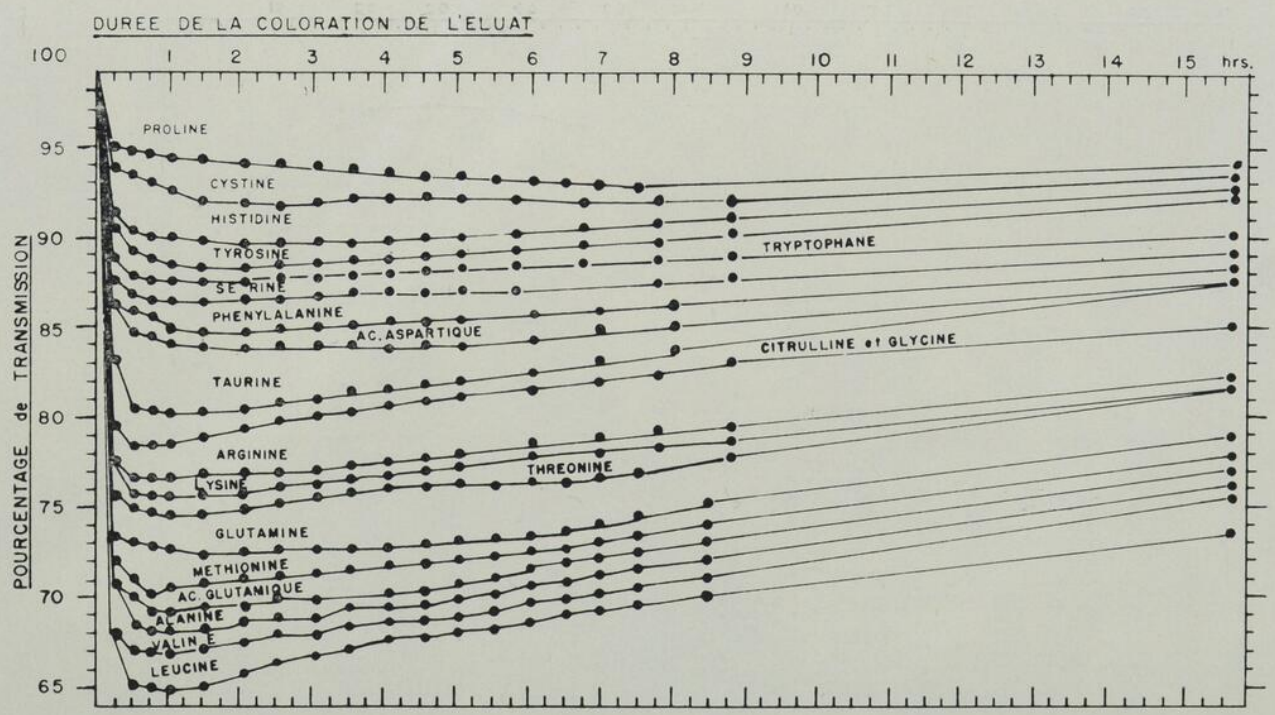


Figure 9. — Effet du temps sur la coloration des acides aminés élués.

réaction de coloration entre les acides aminés et la ninhydrine. Pour ces raisons, il est impossible d'employer du plasma provenant du sang citraté ou oxalaté. On peut toutefois employer du plasma provenant d'un sang contenant de l'héparine en poudre.

Comme les acides aminés augmentent lorsque le sérum n'est pas frais ou s'il est prélevé après un repas, il faut employer du sérum ou du plasma frais et prélevé à jeun. Cependant, le sérum séparé des globules peut être conservé au réfrigérateur pendant 24 heurs sans changement important de la teneur en acides aminés, comme le prouve le tableau XIII.

TABLEAU XIII

Stabilité des acides aminés du sérum sanguin

ACIDES AMINÉS	DENSITÉ OPTIQUE FOURNIE PAR LE CHROMATOGRAMME	
	Sérum frais	Sérum après 48 h. à la glacière
Acide aspartique	0,013	0,013
Cystine	0,012	0,010
Ornithine	0,011	0,020
Acide glutamique	0,044	0,036
Glycine	0,024	0,028
Taurine	0,019	0,018
Glucosamine	0,016	0,018
Acide cystéique	0,022	0,030
Glutamine	0,041	0,048
Alanine	0,140	0,130
Tyrosine	0,025	0,020
Valine	0,044	0,046
Phénylalanine	0,054	0,065
Proline	0,010	0,009
Sérine	0,015	0,015
Thréonine	0,011	0,010
Arginine	0,005	0,005
Citrulline	0,012	0,008
Histidine	0,015	0,012
Néthionine-SO	0,003	0,005

Les méthodes classiques de déprotéinisation à l'acide tungstique ne sont pas utilisables pour la chromatographie sur papier, car elles introduisent des quantités considérables d'électrolytes qui nuisent au développement du chromatogramme et produisent une trop grande dilution pour permettre de récupérer la plupart des acides aminés. Boulanger et Bizerte ont réussi à obtenir les acides aminés sériques à l'état suffisamment pur en les extrayant du sérum au moyen de l'alcool, puis en dessalant au moyen de l'acétone chlorhydrique (5). Braun effectua le dessalage au moyen de l'appareil électrique de Consden (18) et Boulanger a par la suite modifié sa méthode pour dessaler au moyen des échangeurs de bases (6). Blass (12) utilise l'acétone chlorhydrique pour extraire les acides aminés de l'urine, tandis qu'Albanese et ses collaborateurs (114) utilisent l'acétone seul.

Après avoir obtenu des résultats encourageants avec la méthode de Boulanger, utilisant l'alcool suivi de l'acétone chlorhydrique, nous avons constaté une amélioration sensible en combinant la déprotéinisation, l'extraction et le dessalage en une seule opération. A l'extraction du sérum par l'alcool suivie d'une extraction du résidu d'évaporation de cet extrait par l'acétone chlorhydrique nous avons substitué une seule extraction déprotéinisante à l'acétone contenant juste assez d'acide chlorhydrique pour dissoudre les acides aminés sans entraîner une quantité trop considérable d'électrolytes. Des tentatives effectuées avec de l'acétone contenant des proportions variables d'acide chlorhydrique ont démontré que l'acétone contenant 0,8 ml d'acide chlorhydrique concentré par 100 ml donnait les meilleurs chromatogrammes et était préférable à l'acétone seul. La présence d'acide chlorhydrique donne à l'acétone un pouvoir extracteur supérieur à celui de l'alcool seul ou de l'acétone seul, car certains acides aminés ne sont pas dissous suffisamment par ces deux solvants organiques à l'état pur à moins d'employer des quantités considérables de sérum. Il en résulte alors une diminution de la résolution des taches. Le tableau XIV fait voir la supériorité de l'acétone chlorhydrique sur l'acool seul et l'acétone seul lorsqu'on les utilise pour extraire les acides aminés dans des quantités égales de sérum. Il est impossible d'obtenir avec l'alcool et l'acétone pur une solution aqueuse claire après filtration, tandis que l'acétone chlorhydrique donne un filtrat aqueux parfaitement clair et qui filtre beaucoup plus rapidement que les deux autres.

TABLEAU XIV

Chromatogrammes fournis par différents solvants extracteurs avec le même sérum

ACIDES AMINÉS	DENSITÉS OPTIQUES OBTENUES		
	Acétone-NCl	Acétone	Alcool à 95%
Acide aspartique	0,013	0,000	0,009
Cystine	0,012	0,000	0,000
Ornithine	0,011	0,000	0,000
Acide glutamique	0,044	0,007	0,017
Glycine	0,024	0,012	0,020
Taurine	0,019	0,000	0,014
Glucosamine	0,016	0,000	0,018
Acide cystéique	0,022	0,000	0,000
Glutamine	0,041	0,000	0,033
Alanine	0,140	0,010	0,084
Tyrosine	0,025	0,000	0,015
Valine	0,044	0,015	0,040
Phénylalanine	0,054	0,020	0,056
Proline	0,010	0,000	0,014
Sérine	0,015	0,000	0,008
Thréonine	0,011	0,000	0,000
Arginine	0,005	0,000	0,004
Citrulline	0,012	0,000	0,000

Les chromatogrammes fournis par l'extraction à l'alcool et à l'acétone pur manquent de plusieurs acides aminés. Le chromatogramme alcoolique ne contient pas de citrulline, de thréonine, d'ornithine, de cystine et d'acide cystéique, tandis que le chromatogramme fourni par l'acétone pur ne contient que la phénylalanine, la valine, l'alanine, la glycine et l'acide glutamique, en quantités très faibles. L'alcool dissout aussi plus de sels et de graisses que l'acétone chlorhydrique, car on trouve dans le chromatogramme de son extrait, deux fortes taches jaunes superposées à côté de l'acide aspartique et de la cystine. On note que l'alcool extrait moins d'acides aminés sériques que l'acétone chlorhydrique car les résultats sont plus faibles avec le premier solvant qu'avec le second.

Le mélange acétone-HCl doit, de préférence, être frais, car il se polymérise à la longue et rend la filtration et l'évaporation à sec plus difficile,

mais l'extraction n'est pas très affectée ni la déprotéinisation, comme le démontre le tableau XV. Toutefois on note une tendance de l'acétone vieux à donner des résultats plus faibles.

TABLEAU XV

Stabilité de l'acétone-HCl comme solvant extracteur

ACIDES AMINÉS	COLORATIONS FOURNIES PAR L'EXTRAIT ACÉTONIQUE	
	A l'état frais	Après 12 jours
Acide aspartique	0,009	0,010
Cystine	0,013	0,013
Ornithine	0,018	0,022
Acide glutamique	0,041	0,041
Glycine	0,031	0,036
Sérine	0,018	0,013
Taurine	0,027	0,022
Acide cystéique	0,046	0,027
Glucosamine	0,036	0,041
Glutamine	0,091	0,018
Alanine	0,078	0,091
Histidine	0,013	0,018
Citrulline	0,018	0,018
Valine	0,060	0,065
Phénylalanine	0,097	0,076
Proline	0,009	0,013
Tyrosine	0,022	0,025
Thréonine	0,013	0,018

D'autre part, la présence d'acide chlorhydrique à cette concentration n'effectue pas d'hydrolyse appréciable des protéines totales. Les extractions faites sur des sérums qu'on a laissé digérer par l'acétone chlorhydrique pendant des périodes de plus en plus longues ne montrent pas l'augmentation des acides aminés qu'on devrait obtenir si les protéines étaient hydrolysées lorsque l'action de l'acide chlorhydrique se prolonge. Le tableau XVI en rend compte.

TABLEAU XVI

Colorations fournies par des portions de 0,5 ml de sérum extraites pendant des temps variables

DURÉE D'EXTRACTION	DENSITÉ OPTIQUE APRÈS COLORATION A LA NINHYDRINE
1 minute	0,75
15 minutes	0,70
30 minutes	0,70
60 minutes	0,68
120 minutes	0,70

Cependant, certains acides aminés, tels que la glutamine et l'histidine, peuvent être affectés par l'action prolongée de l'acétone chlorhydrique et le tableau XVII en rend compte. On voit que lorsque l'extraction se poursuit plus qu'une minute ou que l'évaporation est prolongée outre mesure, une partie de la glutamine est transformée en acide glutamique tandis que l'histidine peut se transformer ou être déplacée de telle sorte qu'elle se localise tout près de la glycine en donnant une coloration à peu près semblable. L'arginine est aussi affectée par l'acide chlorhydrique et se rapproche alors de la glycine tout en présentant un changement de teinte du rouge-violet au gris-jaunâtre. Ces modifications chromatographiques sont illustrées dans la figure 10.

Il est donc important de ne pas laisser les acides aminés trop longtemps en contact avec l'acide chlorhydrique. Les tableau XVI et XVII suggèrent de ne pas dépasser une minute pour la durée d'extraction à l'acétone chlorhydrique sans crainte d'une dissolution incomplète.

D'après le tableau XVI, l'absence de variations dans les colorations obtenues avec des extractions qui ont duré 1, 15, 30, 60, et 120 minutes démontre qu'il n'y a pas d'hydrolyse des protéines dans ces conditions et que l'extraction des acides aminés par l'acétone chlorhydrique se fait dès la première minute. Il n'y a donc pas d'intérêt à la prolonger.

En tenant compte de la technique de Boulanger, qui emploie une extraction à l'alcool suivie d'une extraction de l'extrait sec par l'acétone

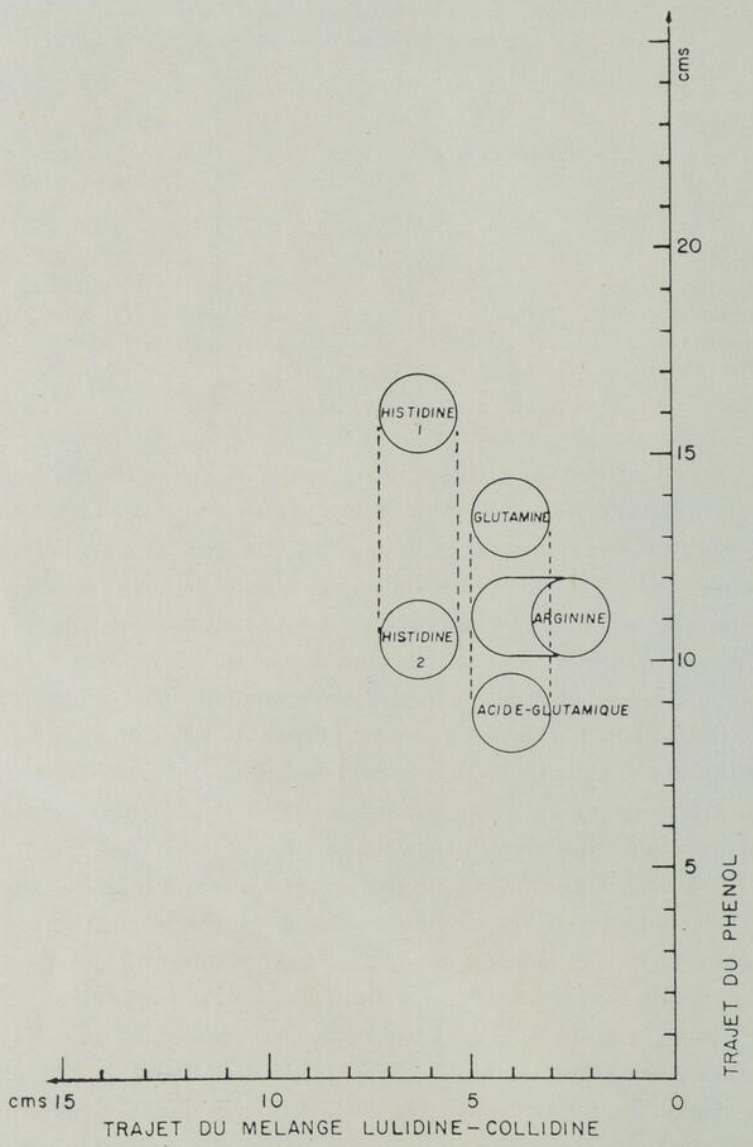


Figure 10. — Effet de HCl sur la localisation de certains acides aminés.

TABLEAU XVII

Effet de la durée de digestion du sérum par l'acétone chlorhydrique

ACIDES AMINÉS DE TROIS SÉRUMS	DENSITÉ OPTIQUE MOYENNE		
	Digestion 1 minute	Digestion 30 minutes	Deux digestions 1 minute
Acide aspartique	0,012	0,015	0,010
Cystine	0,005	0,003	0,008
Ornithine	0,009	0,002	0,002
Acide glutamique	0,020	0,028	0,018
Sérine	0,025	0,028	0,018
Glycine	0,021	0,018	0,019
Taurine	0,018	0,019	0,010
Glutamine	0,048	0,043	0,045
Alanine	0,075	0,065	0,065
Valine	0,055	0,050	0,050
Phénylalanine	0,045	0,043	0,046
Proline	0,018	0,027	0,015
Tyrosine	0,020	0,017	0,020
Thréonine	0,005	0,008	0,002

chlorhydrique, deux extractions à l'acétone chlorhydrique séparées par une évaporation à sec ne donnent pas de meilleurs résultats qu'une seule. Au contraire, une seule extraction ne cause aucun changement dans la séparation et entraîne une amélioration dans la récupération. Pour plus de sûreté, on élimine tout danger d'erreur dû à un déplacement inusité des taches, en faisant un chromatogramme de contrôle contenant des acides aminés ajoutés. Le tableau XVII compare les résultats obtenus en utilisant deux extractions et ceux obtenus en utilisant une seule extraction.

L'efficacité de l'acétone chlorhydrique dans l'élimination des sels est démontrée par le fait que les Rf obtenus avec les acides aminés du sérum sont constants et que la faible quantité de sels non éliminés se concentre en un *spot* jaune peu intense ayant un Rf qui le place immédiatement à gauche de l'acide aspartique.

(À suivre.)

ANALYSES

Erik CARLSSON, Sumner HOLTZ et Alfred I. SHERMAN. **Demonstration of lymph node metastases by pelvic venography.** (Mise en évidence de métastases ganglionnaires par la venographie pelvienne.) *Am. J. Rœnt.*, **85** : 21-28, (jan.) 1961.

Le pronostic dans le cancer du col dépend surtout de l'envahissement des ganglions pelviens. Dans une série de cas traités chirurgicalement, on rapporte 65 pour cent de cinq ans de survie, si les ganglions sont normaux et 21 pour cent de survie s'il y a envahissement ganglionnaire. L'incidence des métastases ganglionnaires est de 15 pour cent au stage I, 27 pour cent au stage II et de 66 pour cent au stage III.

Il n'y a pas de doute que l'irradiation de ces ganglions pelviens peut détruire les métastases qui les ont envahis. Cependant s'il n'existe pas de métastases, l'irradiation n'est pas nécessaire. Si les ganglions para-aortiques sont envahis, l'intervention chirurgicale ne peut plus être de grande utilité.

Les principaux groupes ganglionnaires envahis par les métastases sont accolés aux vaisseaux pelviens. Ces vaisseaux à paroi mince, dont la pression interne est basse peuvent aisément être déformés et comprimés par des métastases. Les auteurs ont pensé qu'en opacifiant ces structures veineuses, ils obtiendraient des renseignements intéressants dans les cas de métastases ganglionnaires. Pour opacifier ces vaisseaux, on a préconisé l'injection d'une substance opaque au niveau de la moelle osseuse du bassin, cette méthode indirecte ne peut remplacer la méthode directe. Aussi elle a causé des embolies pulmonaires, de l'ostéomyélite.

La technique directe employée par les auteurs est la suivante. Par ponction cutanée, dans les veines fémorales, on introduit des cathéters de polyéthylène jusque dans les veines iliaques externes. Le bout du cathéter se trouve à environ dix cm de la jonction des veines iliaques interne et externe. Vingt-cinq cm^3 d'hypaque à 25 pour cent sont simultanément injectés dans les cathéters introduits de chaque côté et des radiographies en série sont prises.

Cet examen se fait en deux stages, un sans compression de la veine cave inférieure et l'autre avec compression. Il est facile, se fait sans encombre et les auteurs ne rapportent pas de complication.

Sans compression on obtient un tracé des veines iliaques externes, de l'iliaque commune et de la veine cave inférieure. Avec compression, il y a reflux dans les iliaques internes jusqu'au niveau des valvules compétentes.

Les signes pathologiques de métastases sont :

1. Une empreinte et une encoche au niveau de la paroi veineuse, ordinairement à la jonction de l'iliaque interne et externe et dans la région postérieure et latérale de l'iliaque commune ;
2. Le défaut de remplissage d'une veine dû à un flot déficient en direction normale ou à un manque de remplissage rétrograde. L'absence de reflux dans une iliaque interne du côté opposé ou une asymétrie sans démonstration de valve et sans évidence de thrombus est un signe de tumeur ;
3. Le déplacement d'une veine ;
4. Le remplissage d'anastomoses anormales suggère une obstruction veineuse par compression modulaire métastatique.

Cet examen est pratiqué par les auteurs avant le début de la thérapie.

Dans 23 cas prouvés, 14 n'avaient pas de lésion veineuse visible. Chez 13 sujets, on n'a retrouvé aucune métastase macroscopique ni microscopique. Dans un cas, on a décelé un petit foyer microscopique. Chez les neuf cas dont le vénogramme était anormal, il y avait évidence macroscopique et microscopique d'envahissement ganglionnaire.

En conclusion, la vénographie pelvienne est un procédé sans danger et efficace pour l'étude de l'envahissement des ganglions pelviens et le contrôle du traitement radiothérapique. De plus ce procédé permet de donner des doses mieux appropriées et mieux centrées.

Robert LESSARD

L. R. BARAN. **La revanche du traitement plastique aplanissant (T.P.A.).** *Bull. Soc. franç. dermat. et syphyl.*, **67** : 565-566, (juin-juil.) 1960.

L'auteur débute en disant que depuis quelque temps déjà il pense à cette communication et qu'un article de Johnson lui a fourni l'occasion d'en parler.

Depuis 1955, l'auteur a traité par le traitement plastique aplanissant des angiomes plans, des taches café au lait, une toxinide pigmentaire fixe, des cicatrices d'acné, des cicatrices chéloïdiennes, des mélanoses du dos des mains et des onychomycoses.

Des déboires ne lui sont pas venus des onychomycoses faciles à traiter. Quant aux angiomes plans, il prétend avoir eu bien des ennuis, même au cours d'intervention.

Il existe, après le traitement, deux complications particulièrement fâcheuses par leur fréquence et leur importance possible.

D'abord, l'hyperpigmentation. Le traitement se faisant surtout à la face, l'hyperpigmentation a un effet déplorable.

Ensuite, les chéloïdes, qui sont gênantes et même vexantes selon l'auteur, surtout si par le traitement aplanissant on a voulu traiter une cicatrice chéloïdienne. Même les préparations cortisoniques n'ont pas empêché l'apparition de chéloïde.

A côté de ces deux complications majeures, deux incidents particuliers peuvent survenir.

Le premier, c'est l'apparition de placards cyanotiques à l'occasion du traitement plastique de mélanoses de la face dorsale des mains. Ces placards disparaissent à la pression ou s'atténuent dans la position commode des mains en l'air.

Le second fut l'apparition d'une zone sclérodermique après traitement d'une pigmentation brunâtre du front.

Voici la conclusion de l'auteur : « Au total nous n'hésitons pas à dire que plus on a réalisé de T.P.A. moins on est tenté d'en faire ; c'est là une façon de rejoindre la prudence courageuse de Johnson posant une question qui nous servira de conclusion pouvant nous mettre à l'abri de bien des ennuis :

« L'opération était-elle nécessaire ? »

Émile GAUMOND

Hypothermia. *British Medical Bulletin*, **17** : 1, (jan.) 1961.

Le numéro de janvier du *British Medical Bulletin* traite d'un sujet fascinant et d'importance capitale pour les physiologistes, les biochimistes, les biologistes, les chirurgiens cardio-vasculaires et thoraciques, les anesthésistes, les endocrinologistes, les entomologistes, les pharmacologistes et les zoologistes.

Tout le numéro est consacré à l'hypothermie. Il comprend quatorze contributions de chercheurs activement engagés dans la recherche en ce domaine. En plus de leur propre contribution originale, ces auteurs font une mise au point des importants travaux qui ont été accomplis par les autres chercheurs dans une période de temps relativement courte, en révélant le mystère de l'hibernation naturelle des mammifères, en indiquant l'importance du champ de l'hypothermie chez l'homme et en présentant les données physiologiques sur les effets de la basse température sur l'organisme.

Les auteurs canadiens ont pris une part particulièrement active à ce numéro puisqu'ils ont signé sept des seize communications présentées. Ceci indique bien l'importance du travail expérimental poursuivi au Canada sur les problèmes du froid.

Le docteur A. S. Parkes, f.r.s., fut l'éditeur scientifique et le président du comité qui a préparé le numéro. Le docteur O. G. Edholm en a préparé l'introduction.

Salt discute le sujet de la résistance des poïkilothermes au froid de façon générale et traite des principes qui ont été établis dans le domaine de l'acclimatation au froid, de la prévention des accidents et de la tolérance au froid. Les plus récents travaux sur l'hibernation des mammifères et des oiseaux ont été revus par Harrison Matthews qui s'intéresse particulièrement à l'induction de l'hibernation, à ses manifestations et aux perturbations physiologiques qu'elle entraîne. Le travail de Fox est consacré aux effets locaux du refroidissement chez l'homme, particulièrement en ce qui concerne le flot sanguin, les muscles, les articulations, les tendons et les nerfs.

Le travail de Hart sur les effets physiologiques du froid continu chez l'homme et les animaux prend une importance particulière en ce sens qu'il essaie de clarifier la terminologie actuellement utilisée. Il présente un schéma clair pour les diverses expériences concernant les variations de température, particulièrement en ce qui regarde les effets provoqués par la température (acclimatation au froid), les effets climatériques (acclimatisation) et l'adaptation climatérique. Depoca présente les travaux des biochimistes qui ont étudié les perturbations biochimiques de l'exposition et de l'acclimatation au froid. En particulier, on a pu démontrer que la production accrue de chaleur chez l'animal maintenu au froid origine surtout de ses muscles, mais qu'il existe cependant de nombreuses modifications de systèmes enzymatiques non nécessairement limitées aux muscles. On observe également des perturbations métaboliques d'importance qualitative et quantitative.

Le but du travail de McMillan et Machell est de discuter les techniques habituellement utilisées en hypothermie, que ce soit aux fins cliniques ou pour étude physiologique. Une technique, le refroidissement en surface, est décrite en détails et les avantages et inconvénients des autres méthodes sont exposés.

Les chirurgiens cardio-vasculaires et thoraciques apprécieront le travail de Drew sur l'hypothermie profonde en chirurgie cardiaque, dans lequel il décrit l'outillage utilisé, les techniques de refroidissement et de réchauffement, les techniques de canulation et de perfusion, les complications postopératoires, etc. Les méthodes satisfaisantes pour la production de l'hypothermie profonde chez les animaux non hibernants sont exposées par Kenyon. Ces méthodes ont prévenu le danger de l'hypothermie ventriculaire irréversible et ont également permis un arrêt circulatoire avec exsanguination complète qui, chez le chien, a pu être prolongé jusqu'à 45 minutes.

Cooper fait un plaidoyer pour une certaine uniformité dans le domaine de l'anesthésie, des médicaments et de l'importance de la ventilation artificielle dans sa communication sur la circulation dans l'hypothermie.

C'est en s'appuyant sur sa vaste expérience et sur ses études que Fairley cherche à répondre à la question suivante : « Dans quelle mesure les activités métaboliques sont-elles perturbées par l'hypothermie ? »

Après avoir suggéré une classification de l'hypothermie, Bigelow et Sidlofsky font la revision de nos connaissances actuelles sur les facteurs endocriniens impliqués dans l'hypothermie.

Lougheed fait la revision des effets de l'hypothermie sur le système nerveux central et Burn discute de l'influence de la température sur les médicaments, surtout en ce qui concerne le muscle cardiaque.

Enfin, la revue de Weiss concerne les effets de l'hypothermie sur la radiosensibilité des mammifères, de même que de leurs cellules et de leurs tissus.

Ces revues contribuent à fondre en un seul tout les différents aspects du sujet de l'hypothermie et c'est pourquoi ce numéro du *British Medical Journal* constitue une source de référence indispensable pour les physiologistes, les anesthésistes, les chirurgiens, les pharmacologistes et les

zoologistes qui travaillent dans ce domaine ; il attire également l'attention sur l'importance du travail qui reste à faire si on veut bien comprendre tous les effets de l'abaissement de la température corporelle chez l'homme.

R. BILLY. **Traitement chirurgical des tumeurs de la région rolandique.** *Encycl. méd.-chir.*, Neurologie, 17315 A^{70} (1960), 7 pages.

Sous la dénomination de tumeurs de la région rolandique, on entend celles qui s'appuient sur le sillon rolandique, c'est-à-dire les tumeurs de la région motrice, certaines tumeurs pariétales, certaines tumeurs frontales mais aussi les tumeurs de l'opercule rolandique et certaines tumeurs proches de la ligne médiane s'étendant sur la région du lobule paracentral.

Toutes ces tumeurs ont en commun une série de particularités cliniques, électro-encéphalographiques, anatomo-pathologiques, mais aussi chirurgicales qui tiennent aux rapports existant entre ces tumeurs d'une part et, d'autre part, le gyrus moteur encadré par l'artère prémotrice et l'artère du sillon rolandique, croisé souvent par les veines rolandiques. D'où les risques particuliers que comporte le traitement chirurgical des tumeurs de cette région, dont le lecteur trouvera une étude détaillée dans ce fascicule de R. Billet.

C. KOUPERNIK et I. KOROTHOFF. **Troubles du développement psychologique et moteur.** *Encycl. méd.-chir.*, Pédiatrie, 4101 G^{50} (12-1960), 9 pages.

Après un rappel des conceptions générales sur le comportement et ses troubles, en égard à la maturation et au milieu dans lequel se déroule l'enfance, les auteurs décrivent les principaux aspects du développement de l'enfant de 2 à 15 ans :

— développement somatique,
— aspects électro-encéphalographiques,
— évolution de la motricité,
— développement intellectuel,
— évolution du caractère, de la personnalité et de l'affectivité.

Puis, ils étudient les trois grandes périodes : âge préscolaire, âge scolaire, adolescence, avec les comportements qui les caractérisent et les aspects psychiatriques propres à ces différents âges. Enfin, à titre illustratif, ils indiquent quelques modes évolutifs en psychiatrie infantile (évolutions favorables ou défavorables d'états organiques, évolutions conflictuelles, névrotiques, psychotiques, etc.)

J. HEWITT. **Histologie et histochimie de la peau normale.** *Encycl. méd.-chir.*, Dermatologie, 12220 A[10] (12-1960), 8 pages.

Encore une étude dont l'intérêt ne manquera pas de retenir l'attention de tous les médecins, spécialistes ou non des affections dermatologiques, aussi bien que des biologistes.

Une connaissance des données essentielles de l'histologie de la peau, qui ne peut elle-même se concevoir sans la connaissance des techniques histologiques de préparation et de coloration, est nécessaire pour comprendre l'anatomie pathologique et les mécanismes des lésions cutanées.

Cette remarquable étude comprend deux parties distinctes :

— une partie purement histologique, descriptive et topographique ;

— une partie d'histochimie étudiant d'une part les constituants cliniques de la peau, d'autre part les enzymes et leur topographie.

F. WORINGER et P. LAUGIER. **Dyschromies.** *Encycl. méd.-chir.*, Dermatologie, 12280 A[10] (12-1960), 16 pages, 9 figures.

On entend par dyschromies les modifications pathologiques de la teinte de la peau par des pigments figurés, avant tout la mélanine.

Sont envisagés successivement dans ce chapitre :

1° les mélanodermies (généralisées mélaniques, ou d'autres origines) ;

2° les pigmentations régionales ou circonscrites (chloasma, mélanose de Richi, éphélides, etc.) ;

3° les leuco-mélanodermies (vitiligo, leuco-mélanodermies lésionnelles, post-lésionnelles ou artificielles) ;

4° les hypochromies (albinisme, oligophrénie phényl-pyruvique, achromies parasitaires, etc.).

De brèves indications concernant l'étio-pathogénie, le diagnostic différentiel ainsi que le traitement viennent compléter fort utilement la description clinique de chacune de ces dyschromies.

R. BARANDE, R. DIATKINE, S. LEBOVICI, E. KESTENBERG et J. SIMON. **Psychothérapies de groupe.** *Encycl. méd.- chir.*, Psychiatrie, 37817 A[10] (11-1960), 11 pages.

La psychothérapie de groupe constitue une innovation dans l'art psychothérapique. Toutes les techniques actuelles de psychothérapie de groupe s'inspirent d'un certain nombre de principes communs d'élaboration récente.

L'aspect le plus fondamental de ces techniques est la valorisation particulière de la mise en forme, par l'appartenance à un groupe, de la vie relationnelle de l'individu. Toute psychothérapie de groupe part de l'espoir d'une action élective sur ces éléments relationnels, soit pour modifier suffisamment les relations du malade avec autrui, soit pour obtenir plus profondément un remaniement de sa propre structure.

L'étude ici publiée montre les intéressants résultats qui peuvent être obtenus par ces techniques nouvelles.

R. BAYET. **Psycho-somatique et problèmes chirurgicaux.** *Encycl. méd.-chir.*, Psychiatrie, 37490 A[10] (11-1960), 8 pages.

De multiples affections justiciables actuellement de la chirurgie présentent une composante étiologique affective ou sont liées à des troubles émotionnels dont l'appréciation est indispensable pour une formulation correcte du diagnostic et de l'indication opératoire. En outre, les conséquences de l'intervention, même réussie, débordent parfois son lien d'application, se répercutent sur l'état mortel et assombrissent le pronostic, même chez des patients paraissant superficiellement indemnes de troubles psychiques.

D'où l'intérêt mis en lumière par R. Bayet, de faire procéder quasi-systématiquement à un examen psychodynamique préopératoire et de mettre sur pied, si besoin est, une préparation psychodynamique dans le cas où l'indication d'opération est confirmée, compte tenu des incidences psychiques et somatiques.

C. BRISSET. **Anthropologie culturelle et psychiatrie.** *Encycl. méd.-chir.*, Psychiatrie, 37715 A[10] (11-1960), 9 pages.

Divers termes ont été proposés pour désigner l'étude des cultures, née de l'évolution des études ethnographiques. Le terme d'anthropologie culturelle paraît consacré par l'existence d'une École qui a produit d'importants travaux.

L'intéressant exposé de Ch. Brisset est centré sur la notion de culture et du rapport nature-culture qui intéresse directement la psychiatrie par ses relations avec le rapport être-milieu, dans les déterminations pathologiques. Ainsi l'anthropologie culturelle, qui s'attache à pénétrer la structure et l'histoire des coutumes, étudie des problèmes essentiellement psycho-sociaux, mais dont d'importantes conclusions peuvent être tirées concernant la pathologie mentale.

REVUE DES LIVRES

Votre médecin vous parle, par Roméo BOUCHER. *Librairie Beauchemin*, 1961.

Beauchemin vient de publier un recueil des chroniques médicales du docteur Roméo Boucher. Tous ceux et toutes celles qui les ont lues voudront sans doute se procurer ce volume écrit avec autant d'élégance que de science. Le docteur Roméo Boucher, membre de l'Académie canadienne-française, est l'un des intellectuels canadiens les plus en vue. Ses réflexions sur la recherche médicale, sur les couleurs de la peau, sur l'anémie, sur « de petites taches pas comme les autres », sur la migraine, sur certaines tumeurs, sur le problème de la surdité, sur le rhumatisme, sont très au point et les confrères du docteur Boucher auraient intérêt à lire ce qu'il dit du doigt électrique, des doigts en baguette de tambour, des fourmillements dans les mains, des sensations anormales, du syndrome des jambes sans repos. Le drame de l'infarctus du myocarde, la détermination de l'hypertension artérielle, la maladie des directeurs lui fournissent l'occasion de réflexions intelligentes et instructives. Ce qu'il faut savoir des syncopes, du pouls, de l'essoufflement, du crachement de sang, de l'embolie pulmonaire, des troubles du cycle périodique chez l'adolescente, des troubles gynécologiques dus à l'âge des brûlures, de l'obésité et de la maigreur, forment autant de chapitres courts, bien écrits, pleins d'enseignements précieux. Dans la préface de *Votre médecin vous parle*, le ministre de la Santé de la province de Québec, l'honorable Alphonse Couturier, m.d., félicite le docteur Boucher : « Comme médecin, écrit-il, je suis convaincu que le public ne saura jamais assez ce que la médecine fait pour lui . . . Comme chirurgien, ajoute plus loin le docteur Couturier, je suis certain que ce livre va rassurer le malade, qu'il va se sentir mille fois mieux protégé qu'autrefois par les progrès que la chirurgie a réalisés, depuis deux décennies en particulier. L'intervention chirurgicale qu'il va subir est souvent pour lui une aventure qui va marquer sa vie et son sentiment. S'il faut qu'il la subisse, que ce soit avec confiance et sérénité. Comme ministre de la Santé, conclut le docteur Couturier, je ne peux que remercier les journaux de notre pays qui renseignent le public par la plume de nos meilleurs écrivains, qui savent ce dont notre population a besoin, la façon de tout lui expliquer avec des termes qui lui conviennent et des mots qu'elle comprend. »

Charles-Marie BOISSONNAULT

De la diagno-thérapie médicale pratique du cancer du rectum, par le docteur Max FILIPPI. Un volume 13×24, de 72 pages, 2 figures, 1960 : 9 nf. *Vigot Frères*, éditeurs, 23, rue de l'École-de-Médecine, Paris (VI[e]).

A la fonctionnalité classique du cancer du rectum correspond un état organique avancé et l'absence de signe spécifique ne permet pas un diagnostic plus précoce.

Il existe néanmoins certains signes non spécifiques, d'allure banale, que le médecin doit discerner dans les doléances du malade et qui comportent une présomption forte d'organicité. L'auteur souligne l'importance de certaines modifications de la pneumokinèse des côlons permettant un diagnostic d'alarme.

La chimiothérapie du cancer du rectum, malgré qu'elle soit précaire et discutée, comprend, entre autres, la médication arsenicale qui, possédant un effet spécifique, comme le démontre l'auteur, régressif ou suspensif vis-à-vis des petits polypes bénins du rectum, présente une incidence utile dans le néo opéré ou dérivé. La même médication peut être adoptée pour la prophylaxie des néo-formations de l'intestin terminal.

La discussion de la genèse de l'épithélioma du rectum est amplement développée et est en faveur de la primauté d'urgence de la thérapie locale.

Les Cahiers de l'Hôtel-Dieu de Québec, 1958-1959.

Depuis 1946, chaque année, paraissent *Les Cahiers de l'Hôtel-Dieu de Québec*, un recueil de chroniques médico-hospitalières qui constitue un témoignage impressionnant de l'activité intellectuelle et médicale qui se manifeste à l'Hôtel-Dieu de Québec. La médecine générale, la chirurgie générale, la gynécologie, l'orthopédie, la dermato-syphiligraphie, la pédiatrie, l'anesthésie, l'oto-rhinolaryngologie, l'ophtalmologie, la radiologie diagnostique et thérapeutique, la chimie clinique et la bactériologie, l'anatomie pathologique y tiennent la plus grande place. Suit un chapitre consacré aux relations et documents paramédicaux. On y relève un bel hommage au docteur Jean-Thomas Michaud, l'un des médecins les plus intelligents et les plus cultivés de sa génération, dont la mort, au matin du 14 février 1959, jetait dans la consternation les médecins et les hospitalières de l'Hôtel-Dieu. Chirurgien habile et compétent, professeur savant, d'une assiduité scrupuleuse aux devoirs de l'enseignement universitaire et hospitalier, collaborateur émérite, il laisse le souvenir d'un grand médecin et d'un « ami loyal, toujours disponible, religieusement attaché aux traditions de disciplines et à l'esprit de la vieille institution hospitalière ». On trouve également dans le nouveau *Cahier* de l'Hôtel-Dieu de Québec trois articles du docteur Émile Gaumond dont le récit d'une opération chirurgicale faite à l'Hôtel-Dieu en 1700 par Michel Sarrazin sur la personne d'une religieuse, Marie Barbier de l'Assomption, première Cana-

dienne à entrer dans la Congrégation. Elle souffrait d'un cancer et le docteur Gaumond raconte en détails l'intervention chirurgicale dont elle fut l'objet. Dans le deuxième article, le docteur Gaumond brosse le compte-rendu d'un congrès de dermatologistes tenu à Alger les 25, 26 et 27 mai 1959. Dans le troisième, intitulé *Vues sur Alger et l'Algérie*, il nous apporte des renseignements captivants sur ce pays qui tient la manchette dans les dépêches depuis quelques années. Les profanes liront avec profit l'étude du docteur J.-E. Pelletier sur *La sécurité routière et les déficiences et maladies de l'œil et de l'oreille.* Ce *Cahier* contient, en outre, un tableau très complet de la situation actuelle de l'hôpital (l'Hôtel-Dieu) au point de vue administratif, clinique et scientifique. Comme le note à la fin de sa préface, l'honorable Arthur Leclerc, m.d., « Tant qu'il y aura dans la province de Québec des institutions qui s'efforceront d'enrichir notre documentation scientifique, nous pouvons avoir la certitude que la médecine et ses disciplines auxiliaires feront des progrès ».

C.-M. BOISSONNAULT

Guide pratique d'interprétation radiologique, par R. TRIAL, ancien professeur au Val-de-Grâce, radiologiste au C.M.P. Foch, et A. RESCANIÈRES, professeur au Val-de-Grâce. Publié en trois tomes illustrés de nombreux schémas. *I. — Appareils respiratoire — Appareil cardio-vasculaire :* Un volume (15×24) de VIII-296 pages, 2e édition, 1957, avec 127 figures, cartonné : 18 nf. ; *II. – Appareil digestif — Abdomen — Appareil uro-génital :* Un volume (15×24) de VIII-480 pages, 2e édition, 1960, avec 181 figures, cartonné : 46 nf. ; *III. – Os et articulations :* Un volume (15×24), illustré, 2e édition, 1960, cartonné : 47 nf. Éditions entièrement refondues, comprenant des compléments, une mise à jour et des chapitres nouveaux. Chaque tome se vend séparément. *Vigot Frères*, éditeurs, 13, rue de l'École-de-Médecine, Paris (VIe).

Rédigé suivant un plan résolument pratique, le *Guide d'interprétation radiologique* n'est ni un traité ni un manuel de radio-diagnostic. Tandis que ces ouvrages exposent, à propos de chaque maladie, les images radiologiques, parfois fort dissemblables, qui la caractérisent, le Guide d'Interprétation adopte la formule inverse : à partir d'une image ou d'un groupe d'images élémentaires, on s'efforce d'arriver au diagnostic de l'affection causale, en s'inspirant du contexte clinique et biologique. Aller « de l'image à la maladie », c'est le souci quotidien du radiologiste devant le négatoscope.

Le but essentiel du Guide est donc d'aider le médecin dans l'exploitation rationnelle d'un cliché en lui indiquant ce qu'il faut voir, ce qu'il faut discuter, et ce qu'il faut conclure.

Pour cela, les auteurs décrivent, à propos de chaque organe ou de chaque région, les aspects radiologiques normaux. Ils définissent ensuite les caractères des images élémentaires pathologiques et en discutent la signification pratique. L'analyse minutieuse de ces images, de leurs particularités morphologiques et évolutives, de leur localisation élective, de leur groupement n'entraîne que rarement une certitude diagnostique, mais elle suggère un certain nombre d'hypothèses étiologiques que les auteurs précisent. Ils rappellent en même temps les arguments cliniques et statistiques, les examens de laboratoire et les explorations complémentaires, qui orienteront le choix du médecin vers le diagnostic exact.

Des tableaux mémotechniques résument les principales discussions diagnostiques posées par chaque image ou par chaque groupe d'images, et la radiopathologie générale propre à chaque organe est rappelée dans une vue d'ensemble. La partie descriptive est illustrée de nombreux schémas, calqués sur des radiographies.

L'ouvrage est divisé en trois volumes indépendants :

1. Appareil respiratoire et appareil cardio-vasculaire ;
2. Appareil digestif, abdomen et appareil uro-génital ;
3. Os et articulations.

« **Vade-Mecum** » **de thérapeutique infantile** — *Formulaire – Thérapeutique – Examens de laboratoire – Alimentation – Régimes – Croissance – Diagnostic et médications thérapeutiques*, par G. MOURIQUAND, professeur de clinique médicale infantile à la Faculté de Lyon, et D. DECHAVANNE, chef de clinique médicale infantile. Un volume (12×18) de 592 pages, 4e édition, 1960 ; cartonné : 32 nf. *Vigot Frères*, éditeurs, 23, rue de l'École-de-Médecine, Paris (VIe).

L'apparition de nouvelles substances thérapeutiques, la mise en pratique de nouveaux examens de laboratoire nous ont incité à présenter une quatrième édition de ce *vade-mecum* dans laquelle nous avons mis à jour quelques chapitres, complété le formulaire par l'adjonction de nouveaux médicaments : antibiotiques, sulfamides, corticoïdes, anticonvulsivants, etc.

Le traitement de quelques affections a été ajouté : muco-viscidose, maladie des spasmes en flexion, malpositions cardio-tubérositaires.

La prétention de cette quatrième édition se borne à procurer au médecin des renseignements précis susceptibles de faciliter diagnostic et traitement, interprétation des résultats fournis par le laboratoire et de préciser la technique de divers prélèvements et interventions simples.

L'infirmière, la puéricultrice, la mère de famille trouveront des notions capables, nous l'espérons, de les aider dans la surveillance de l'alimentation, de la croissance des enfants du premier âge.

Les névroses, par Pierre LÔO, avec la collaboration de Jean-Pierre DUFLOT, Geneviève ELOY et André FADEUILHE. Un volume 16×24 de 216 pages, 1960 ; 20 nf. *Vigot Frères*, éditeurs, 23, rue de l'École de Médecine, Paris (VI[e]).

Les névroses, nouveau mal du siècle, occupent un large secteur de la médecine et justifient cette mise au point, condensée dans un petit traité didactique.

Ainsi, le médecin les identifiera parmi les « chroniques » de sa clientèle.

L'étudiant trouvera des cadres précis dégagés des terminologies obscures et des conceptions périmées.

Psychiatres et neurologues pourront encore contester certaines lisières, mais tous tireront profit de les voir évoquées.

Les psychologues et tous ceux qu'intéressent les comportements humains aimeront à découvrir le sens des névroses, leurs conditionnements et leur destin.

Le dernier chapitre, consacré aux traitements biologiques, physiques, chimiques et psychologiques, comporte une étude de la psychothérapie, non comme notion abstraite, mais dans ses méthodes et ses cheminements.

La concision de l'exposé ne nuit ni à la clarté du texte, ni à l'élégance de la forme qui en rendent la lecture aisée et agréable.

CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval

Séance du jeudi 16 février 1961, à la Faculté de médecine

1. Yvon PÉRIGNY : *Trois cas de mégadolichocôlons congénitaux* ; en discussion : Jean-Marie LEMIEUX ;
2. Jean BEAUDOIN et Yves MORIN : *Étude de certaines altérations non spécifiques de l'électrocardiogramme* ; en discussion : Michel SAMSON ;
3. Jean COUTURE et Camille GOSSELIN : *Un cas d'anévrisme de l'artère splénique* ; en discussion : Robert GARNEAU ;
4. Alexandre MEISELS : *La cytologie des épanchements* ; en discussion : Carlton AUGER ;
5. Jean-Charles CLAVEAU et Maurice BOUCHARD : *Hyperostose corticale infantile (maladie de Coffey)* ; en discussion : Roland THIBAUDEAU

Séance du jeudi 2 mars 1961, à la Faculté de médecine

Conférencier invité : le docteur Paul CARTIER de l'Hôtel-Dieu de Montréal : *Aspects nouveaux de la chirurgie vasculaire.*

Avis

Assemblée générale spéciale du Bureau provincial de médecine, jeudi, le 11 mai 1961, à 10 heures a.m., à 1896 ouest, rue Dorchester, Montréal.

Jean PAQUIN, M.D.,
registraire,
Collège des médecins et chirurgiens
de la province de Québec.

Réunion de la Société canadienne de chimie clinique

La cinquième assemblée générale de la Société canadienne de chimie Clinique tiendra ses assises les 2 et 3 juin prochains, à l'*Ontario Veterinary College*, Guelph, Ont. Tous ceux que la chimie clinique intéresse y sont cordialement invités.

On peut obtenir de plus amples informations sur cette réunion ou sur la Société en s'adressant au docteur D. B. Tonks, secrétaire, *Hospital for Sick Children*, Toronto 2, ou au docteur Guy Nadeau, vice-président, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec 6.

Subvention à l'hôpital Saint-Michel

Une subvention fédérale de plus d'un demi-million de dollars contribuera à augmenter de 68 à 318 lits la capacité de l'Hôpital Saint-Michel, cité Saint-Michel, Québec, a annoncé aujourd'hui l'honorable J. Waldo Monteith, ministre de la Santé nationale et du Bien-être social.

La subvention, d'un montant de $591 000 permettra aussi d'installer 67 berceaux de pouponnière et d'augmenter les services ainsi que les installations du centre de santé.

On se propose d'achever la nouvelle construction en mai 1962.

Cours de perfectionnement sur la néphrologie

La Faculté de médecine de l'université de Paris annonce un cours de perfectionnement sur la néphrologie les lundi 15, mardi 16 et mer-

credi 17 mai 1961, sous la direction du professeur J. Hamburger, titulaire de la chaire de clinique des maladies métaboliques, Hôpital Necker.

Lundi, 15 mai 1961 :

LES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

Matin

9.15 — Introduction. M. J. HAMBURGER.
9.30 — *Rappel sur la structure et la physiologie normales du glomérule.* M. P. MICHIELSEN.
Discussion. M. H. LATTA.
10.00 — *Principaux aspects morphologiques des néphropathies glomérulaires.* M^lle H. de MONTERA et M. P. GALLE.

11.00 — *Les glomérulo-néphrites : données expérimentales et conceptions pathogéniques.* M. B. ANTOINE.
11.45 — *La glomérulo-néphrite aiguë : problèmes étiologiques et pronostic.* M. P. MILLIEZ.
Discussion. M. P. ROYER.

DÉJEUNER

Après-midi

14.00 — *Les glomérulo-néphrites malignes.* M. R. SLAMA et M. J.-P. MAURAT.
14.30 — *Les glomérulo-néphrites avec hématuries récidivantes.* M. G. RICHET.
15.00 — *Localisations glomérulaires des maladies générales.* M. J. L. FUNCK-BRENTANO et M. J. VANTELON.

16.00 — *Indications et limites des traitements anti-infectieux dans les néphropathies glomérulaires.* M. H. MATHIEU.
16.30 — *Indications et limites de la corticothérapie dans les néphropathies glomérulaires.* M. J.-Ph. MERY et M. F. JOSSO.
17.30 — RÉUNION DE LA SOCIÉTÉ DE NÉPHROLOGIE : *L'exploration fonctionnelle rénale : techniques et interprétation.* Rapport du professeur F. REUBI.

Mardi, 16 mai 1961 :

Matin

Physiologie

9.15 — *Comment le néphrologue peut-il se représenter aujourd'hui les mécanismes d'excrétion rénale de l'eau et du sel ?* M. M. LEGRAIN.
10.00 — *L'érythropoïétine rénale :* Colloque. MM. G. RICHET, R. ARDAILLOU, P. BOIVIN, G. LAGRUE, J.-P. NAETS et Y. NAJEAN.

11.00 — *Données récentes sur l'hypertension expérimentale d'origine rénale.* M. H. DUCROT.

DÉJEUNER

Après-midi

Sémiologie

14.00 — *L'exploration fonctionnelle des acidoses rénales.* M. P. ROYER.
14.45 — *Examens biologiques permettant de rattacher une néphropathie au lupus érythémateux disséminé.* M. M. SELIGMANN.
15.30 — *La biopsie rénale dans l'hypertension artérielle dite essentielle.* M. P. SAMARCQ.

Les maladies

16.15 — *L'hyperaldostéronisme primaire.* M. R. MACH.

Mercredi, 17 mai 1961 :

Matin

Les maladies (*suite*)

9.15 — *La protéinurie orthostatique.* MM. J. CROSNIER, J.-Ph. MÉRY, J. BERGER, et A. MILHAUD.
10.00 — *L'insuffisance rénale des pancréatites aiguës.* M. G. RICHET et M. J. DORMONT.
10.30 — *Les accidents aigus de la maladie polykystique du rein : indications chirurgicales dans cette affection.* M. R. COUVELAIRE.

Les traitements

11.30 — *Traitement médical de la tuberculose rénale.* M. R. WOLFROMM.

DÉJEUNER

Après-midi

14.00 — *Conduite du traitement dans la goutte avec lithiase rénale.* M. J. COTTET.
14.45 — *Conduite générale du traitement médicamenteux dans l'hypertension artérielle permanente.* M. J. TRÆGER.

15.45 — *État actuel des indications et techniques de l'épuration extra-rénale.* MM. B. ANTOINE, J. CROSNIER, J. DORMONT, H. DUCROT, J. L. FUNCK-BRENTANO, M. LEGRAIN, G. RICHET et M. WEISS.
16.45 — Conclusions.

Il est recommandé de s'inscrire assez à l'avance, le nombre des participants étant limité. Pour tous renseignements s'adresser au docteur J. Crosnier, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, Paris (XV[e]).

Troisième congrès mondial de psychiatrie

Le vaste programme du troisième congrès mondial de psychiatrie qui aura lieu, pour la première fois dans l'hémisphère occidental, à à Montréal, du 4 au 10 juin 1961, intéressera non seulement les psychiatres, mais également tous ceux qui s'intéressent à la thérapeutique d'occupation, au *nursing*, à la psychologie clinique et au travail social. Parmi les activités du congrès, signalons une conférence qui sera présidée par le docteur Robert H. Felix, à laquelle participeront les autorités des pays dont les programmes nationaux de psychiatrie sont particulièrement bien développés. Cette conférence traitera des principaux problèmes psychiatriques, tels que l'organisation des hôpitaux mentaux, les divisions psychiatriques dans un hôpital général, les départements de psychiatrie dans les universités, de même qu'elle portera une attention spéciale aux Services de santé mentale communautaires, aux cliniques d'orientation de l'enfance et d'orientation scolaire, aux cliniques de santé mentale industrielle, aux recherches de laboratoire et autres activités.

Il y aura également une conférence sur l'activité scientifique au cours de laquelle des conférenciers de renom discuteront du développement de l'enfant, des problèmes familiaux et particulièrement des nouveaux produits psycho-pharmacologiques. Une série de sessions sur les derniers développements de la psychiatrie sera présidée par le professeur Jean Delay, de Paris.

Le troisième congrès mondial de psychiatrie, patronné par l'Association de psychiatrie canadienne et l'Université McGill, fournira pour la première fois depuis 1950, alors que le premier congrès se tenait à Paris, l'occasion à tous les psychiatres du monde de se réunir pour discuter de l'avancement considérable qui s'est manifesté dans le domaine de la psychiatrie depuis la dernière décennie.

Les organisateurs du congrès attendent plus de 3 000 psychiatres de 62 nations couvrant tous les domaines de la psychiatrie dans une série de neuf séances plénières et de 31 conférences distribuées au cours de la semaine, qui fourniront aux psychiatres l'occasion de discuter de leurs découvertes avec leurs confrères et de faire le bilan de tous les problèmes qui demeurent encore insolubles.

Il y aura traduction simultanée des conférences dans les quatre langues officielles du congrès : l'anglais, le français, l'allemand et l'espagnol.

Il y aura également des conférences scientifiques qui concerneront des sujets d'importance, tels que la psychiatrie légale, la délinquance juvénile, les études transculturales, la gériatrie, la psychiatrie infantile, la génétique, l'alcoolisme et la thérapeutique communautaire.

Les sujets couverts par plus de 400 communications scientifiques comprennent les toxicomanies, la communication, l'épilepsie, le comportement en groupe, l'hypnose, les névroses et les psychoses, la psychoendocrinologie, la psychosomatique, la thérapeutique, la religion et la psychiatrie.

Pour toute information concernant le congrès, s'adresser à Troisième congrès de psychiatrie, Allan Memorial Institute, 1025, avenue Pine ouest, Montréal 2, Canada.

Réunion de l'*American College of Chest Physicians*

L'American College of Chest Physicians tiendra une réunion conjointe avec l'Association médicale américaine à l'Hôtel Commodore, de New-York, du 22 au 26 juin 1961. Les sessions scientifiques commenceront samedi et se continueront jusqu'au lundi.

La réunion conjointe avec la section des maladies du thorax de l'Association médicale américaine aura lieu au Colisée, le lundi 26 juin.

Les populaires Conférences « au coin du feu » qui sont aussi une activité conjointe du Collège et de l'Association médicale américaine, auront lieu à l'Hôtel Commodore, le lundi soir 26 juin.

Conférence internationale en électronique médicale

La quatrième conférence internationale en électronique médicale et la quatorzième conférence annuelle sur les techniques électriques appliquées à la médecine et à la biologie auront lieu conjointement à New-York, au Waldorf-Astoria, du 16 au 21 juillet 1961.

Le thème du congrès couvre un vaste champ de données scientifiques d'intérêt commun aux ingénieurs, aux médecins et aux biologistes. Parmi les nombreux sujets qui seront portés au programme, mentionnons des modèles de systèmes biologiques, des moniteurs physiologiques, des systèmes d'analyse, des études sur la stimulation électrique et par radiations, l'automation, les méthodes diagnostiques instrumentales, les techniques d'analyse des données expérimentales, les procédés physico-chimiques, etc.

Pour toute information additionnelle, s'adresser à Quatrième conférence internationale, Institute of Radio Engineers, 1 East 79th Street, New York, U.S.A.

Troisième congrès international de *Proctologica latina*

Le troisième congrès international de *Proctologica latina*, consacré à la chirurgie recto-colique et anale, aura lieu à Tanger, Maroc, du 18 au 20 mai 1961. En plus de nombreux rapports et conférences, le

programme offre trois symposiums portant respectivement sur le cancer du rectum, les polypes et les lésions précancéreuses du côlon et du rectum et la fistule ano-rectale. Le congrès sera également marqué par un colloque sur les clubs d'iléostomie.

Les langues officielles du congrès sont le français, l'italien, l'espagnol, le portugais et l'anglais. Il y aura traduction simultanée par un Collège de médecins polyglottes de Tanger.

Pour inscription et informations additionnelles, s'adresser au docteur G. B. E. Simonetti, via San Raffæle, 3, Milan, Italie.

XVI[e] Conférence internationale de la tuberculose

Cette XVI[e] Conférence, sous l'égide de l'*Union internationale contre la tuberculose* et de l'*Association canadienne antituberculeuse*, se déroulera à l'hôtel Royal York, à Toronto, du 10 au 14 septembre 1961, sous la présidence du docteur G. J. WHERRETT.

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Lundi 11 septembre :

La résistance d'emblée du bacille tuberculeux aux médicaments (aspects bactériologique, thérapeutique et épidémiologique). *Président* : professeur B. KREIS (France). *Rapporteur :* docteur Gertrud MEISSNER (Allemagne). — Comment faire comprendre au public que la tuberculose n'est pas encore une maladie maîtrisée. *Président :* docteur G. J. WHERRETT (Canada). *Rapporteur :* docteur Margaret NIX (Canada).— La résistance d'emblée du bacille tuberculeux aux médicaments (aspects bactériologique, thérapeutique et épidémiologique). *Communications sur ce thème.*

Mardi 12 septembre :

La tuberculose pulmonaire chez les sujets âgés de plus de 50 ans (aspects épidémiologique, clinique et thérapeutique). *Président :* professeur A. OMODEI ZORINI (Italie). *Rapporteur :* professeur Ph. V. CHEBANOV (U.R.S.S.). — Programme futur des Associations bénévoles antituberculeuses dans les différents pays du monde. *Président :* docteur T. GEDDE-DAHL (Norvège). *Rapporteur :* docteur J. MEIJER (Pays-Bas). — La tuberculose pulmonaire chez les sujets âgés de plus de 50 ans (aspects épidémiologique, clinique et thérapeutique). *Communications sur ce thème.*— Mesures pour améliorer et contrôler la prise des médicaments prescrits aux malades tuberculeux (étude du problème en fonction des diverses conditions sociologiques et économiques). *Président :* docteur P. V. BENJAMIN (Inde). *Rapporteur :* docteur W. FOX (Grande-Bretagne).

Mercredi 13 septembre :

Nouvelles conceptions concernant la signification de la sensibilité tuberculinique. Le problème de la sensibilité tuberculinique faible. *Président :* docteur Sven NISSEN MEYER (Norvège). *Rapporteur :* docteur Carroll E. PALMER (É.U. d'A.). — L'insuffisance respiratoire chez les tuberculeux pulmonaires. *Président :* professeur J. K. KRAAN (Pays-Bas). *Rapporteur :* professeur Paul SADOUL (France). — Le problème de l'inactivation rapide de l'isoniazide. *Président :* docteur A. R. ARMSTRONG (Canada). *Rapporteur :* docteur L. H. SCHMIDT (É.U. d'A.). — Le problème des rapports entre la sarcoïdose et la tuberculose. *Président :* docteur Sven LÖFGREN (Suède). *Rapporteur :* docteur J. G. SCADDING (Grande-Bretagne).

Jeudi 14 septembre :

L'éradication de la tuberculose dans les différents pays, compte tenu des conditions existantes (problème théorique et solutions pratiques). *Président :* docteur W. MCDERMOTT (É.U. d'A.). *Rapporteur :* docteur G. CANETTI (France).

Séance de clôture et *Assemblée générale de l'Union internationale contre la tuberculose.*

Les langues officielles de la Conférence seront l'anglais et le français, mais il y aura également, pour les principales séances scientifiques, traduction simultanée avec l'allemand, l'espagnol et le russe.

Pour chacun des sujets principaux, la présidence sera confiée à un président qui sera responsable de l'organisation préalable de la discussion.

Discussion. Les Congressistes désireux de présenter une communication sur l'un des thèmes majeurs discutés (*La résistance d'emblée du bacille tuberculeux aux médicaments ; la tuberculose pulmonaire chez les sujets âgés de plus de 50 ans ; l'éradication de la tuberculose dans les différents pays, compte tenu des conditions existantes*) sont priés d'envoyer un résumé de leurs communications au Secrétariat, à Paris, avant le 1er mai 1961.

Trois séances d'après-midi seront entièrement réservées à la présentation de *communications libres.*

Les participants et les Congressistes qui désirent exposer des documents scientifiques sont priés de s'adresser, avant le 1er mars 1961, au docteur C. W. L. JEANES, afin d'obtenir les renseignements concernant l'espace disponible.

Secrétaire général : docteur C. W. L. JEANES.

Secrétariat de la Conférence pour le Continent américain : Association canadienne antituberculeuse, 265, Elgin Street, Ottawa 4 (Canada).

Secrétariat de la Conférence pour tous les autres pays : Union internationale contre la Tuberculose, 15, rue Pomereu, Paris (XVIe).

VII[e] Congrès de l'Union internationale de thérapeutique

Le septième Congrès de l'Union internationale de thérapeutique aura lieu à Genève, les 6, 7 et 8 octobre 1961, à l'Aula de l'Université sous la présidence du professeur G. Bickel, directeur de la clinique médicale universitaire de Genève. Ce congrès sera uniquement consacré aux sujets suivants :

Les ferments en thérapeutique :

Trypsine et chymotrypsine ;
Enzymes fibrinolytiques ;
Inhibiteurs de la monoamino oxydase ;
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ;
Inhibiteurs d'hormones.

Renseignements et inscriptions auprès du Secrétaire général du Comité d'organisation :

Docteur P. RENTCHNICK,
Case postale 229
Genève 4, Suisse.

NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

MARSANYL

J.-M. Marsan & Cie Limitée

Composition. Le Marsanyl (nom déposé par J.-M. Marsan & Cie Ltée) est une association de mandélate de Méthénamine et de chlorhydrate de phénylazodiaminopyridine.

Indications. Marsanyl présente un champ d'activité antibactérienne étendu dans le traitement des diverses infections urinaires, telles la pyélonéphrite, la cystite, la prostatite, la pyélite, et dans les infections associées aux manifestations neurogéniques de la vessie.

Posologie. Deux comprimés, t.i.d.

Présentation. Flacons de 50, 100 et 500 dragées.

Avantages. Marsanyl permet d'utiliser la synergie chimiothérapique de ces deux agents, donc de bénéficier d'une action anti-infectieuse efficace avec une posologie diminuée, en plus de l'action analgésique de la phénylazodiaminopyridine.

ALMACARB

The British Drug Houses (Canada) Ltd.

Composition. Le nouvel antiacide Almacarb, sous forme de comprimés aromatisés à la menthe, contient 375 mg d'un gel desséché d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium préparé par un

procédé entièrement nouveau et combiné avec 60 mg d'hydroxyde de magnésium.

Indications. Almacarb présente sous une forme stable un antiacide à action prolongée, particulièrement indiqué lorsque la thérapeutique demande un apport régulier d'un agent antiacide pour le soulagement des troubles digestifs et l'hyperacidité stomacale. Almacarb peut être administré simultanément avec d'autres agents chimiothérapeutiques, comme les anticholinergiques, les antispasmodiques ou les sédatifs.

Almacarb n'a habituellement pas d'effets constipant ni laxatif, n'entraîne pas de réaction acide secondaire et n'entraîne pas d'activité peptique.

En suçant des comprimés d'Almacarb à intervalles réguliers, le contenu stomacal peut être maintenu dans un équilibre acido-basique satisfaisant.

Présentation. Carton de 40 comprimés enveloppés individuellement et bouteilles de cent comprimés.

DÉCASERPYL

Anglo-French Drug Cie Ltée

Manufacturier. Roussel (Canada) Ltée.

Distributeur. Anglo-French Drug Cie Ltée.

Composition. Chaque comprimé renferme 10 mg de 10-méthoxy-déserpidine.

Indication. Hypertension essentielle non compliquée, ou avec complications cardiaques ; hypertension d'origine rénale ; hypertension pendant la grossesse.

Posologie. Traitement initial : un comprimé trois fois par jour. Selon les résultats obtenus, diminuer progressivement sans jamais descendre au-dessous de 15 mg par jour, ou augmenter par palier de 10 ou 15 mg pour atteindre 40 à 60 mg par jour.

La dose quotidienne doit être fractionnée en trois prises régulièrement espacées, absorbée une demi-heure avant les repas.

Présentation. Flacons de 20 et de 100 comprimés.

NOUVELLES PHARMACEUTIQUES

Expansion de la compagnie Merck

Le 31 décembre 1960, la société Merck & Co. Limited, au service de la médecine depuis de nombreuses années, est devenue la société *Merck, Sharp & Dohme of Canada Limited.*

M. D. H. Crombe, président de cette société au Canada, fit remarquer à cette occasion que le nom Merck, Sharp & Dohme étant déjà avantageusement connu des médecins et des pharmaciens à travers le pays, « son extension à la division des produits chimiques permet de fondre en un seul, deux noms bien connus et d'éviter la confusion que pourrait causer l'emploi de deux noms différents pour désigner une seule et même société ».

Ces deux firmes ont fait leurs preuves comme pionniers et chefs de file des industries pharmaceutique et chimique.

Toutes deux ont tracé la voie dans la mise au point des sulfamidés pour le traitement des infections chez l'homme. Merck & Co. Limited a également fait œuvre de pionnier pour ce qui est de l'utilisation de la vitamine B_{12}, tant dans l'alimentation de l'homme que dans celle des animaux, ainsi que de certains micro-aliments pour animaux et volailles. La sulfaquinoxaline, un autre produit de la société Merck, fut le premier coccidiostatique dont la mise sur le marché a été couronnée de succès. Plus récemment encore, la mise au point d'Amprol (amprolium) a beaucoup amélioré le traitement de la coccidiose.

La carrière de la société Merck au Canada est marquée de nombreux jalons, entre autres, la production, pour la première fois au Canada, de la pénicilline par le procédé de la fermentation en profondeur, ainsi que celle de la streptomycine, de la dihydrostreptomycine et de la cortisone.

Merck, Sharp & Dohme a mis l'an dernier sur le marché un produit entièrement nouveau, la Thrombolysin (fibrinolysine humaine) destiné à lyser les thrombi et qui a fait ses preuves en clinique pour ce qui est

du traitement de la thrombophlébite et de l'embolie pulmonaire. Ce produit a également fait le sujet d'expériences quant au traitement d'affections plus graves telles que la thrombose coronaire.

En 1956, à la suite de la fusion de ses opérations, Merck, Sharp & Dohme établit, en vue de la vente de ses produits pharmaceutiques, une division indépendante à laquelle elle donna le nom de Merck, Sharp & Dohme, Division de Merck & Co. Limited.

L'adoption d'un seul nom reliant les diverses divisions fait partie du programme de consolidation de ses opérations que s'est tracé la société Merck, dont ce sera cette année le cinquantième anniversaire au Canada.