

# LAVAL MÉDICAL

---

VOL. 16

N° 9

NOVEMBRE 1951

---

## NÉCROLOGIE

---

ANDRÉ SIMARD

1900-1951

---

Au cours de l'année 1951, le 11 février, l'un des nôtres, le docteur André Simard, décédait prématurément, à l'âge de 51 ans.

Déjà ralenti dans son élan vital par une affection angoissante, dont il savait le pronostic fatal, il s'est écroulé en pleine lucidité. Il est mort, comme il en avait souvent formulé le désir, dans la chaude intimité de son foyer, en conversant familièrement avec les siens.

Issu d'une lignée médicale où l'on a brillé en servant la profession, la Faculté et la société, André devait prolonger et clore la théorie des Simard en ajoutant, par un apport singulier, aux réalisations de ses prédécesseurs. Avec lui, — nul n'assurera plus la relève —, passe désormais à l'Histoire une famille qui s'est identifiée aux événements médicaux d'une époque héroïque et les a marqués, en relief, du sceau de son originalité.

Sur le plan professionnel, le docteur André Simard a correspondu à ses innéités et aux exemples paternels. Il réussit avec brio ses études médicales à Laval, en 1927. Puis ce fut l'orientation vers l'art chirurgical. Son choix porta sur l'urologie ; et, sous la direction des maîtres de l'heure, les professeurs Marion et Chevassu, il reçut, à Paris (1928-1930), une formation de choix.

Dans les Services de l'Hôtel-Dieu de Québec, où il exerça sa spécialité (1930-1951), il demeura attentif aux innovations préconisées dans son champ d'action, la routine et la stagnation ayant pour lui valeur de négation de la vie.

Par des stages périodiques de perfectionnement dans les centres chirurgicaux réputés de New-York, Boston et Rochester, il adapta sa technique aux remarquables progrès qui ont été réalisés dans la science urologique au cours du dernier quart de siècle.

Il vulgarisa, pour l'avantage des patients et l'instruction des étudiants, les procédés modernes de prostatectomie et particulièrement la résection transurétrale. Imaginatif et ingénieux, il apporta sa contribution personnelle à la chirurgie de la prostate par des modifications heureuses des techniques originales. Les résultats appréciables de ses initiatives furent consignés dans une série d'articles que le *Laval médical* a eu la bonne fortune de publier.

En reconnaissance de ses travaux, l'Académie de chirurgie de Paris l'a élu parmi ses membres correspondants.

Dans le domaine académique, André s'imposa, dès ses débuts, à l'attention des étudiants et de ses collègues. Il contribua généreusement à l'enseignement facultaire à titre de prosecteur d'anatomie (1930-1937), de chef de clinique chirurgicale à l'Hôtel-Dieu de Québec (1933-1951) et de chargé de cours en pathologie chirurgicale (1937-1951).

Exposant avec aisance et bonhomie, la densité de sa pensée s'extériorisait par un débit rapide et claironnant, occasionnellement embarrassé comme par la poussée et l'interférence d'idées multiples qui tendaient à s'achever ensemble. Mais le fil de son argumentation, parfois tendu, ne se rompait pas et la synthèse surgissait, rigoureusement inductive et cohérente.

André avait le culte des vérités premières, parfois approximatives. Il ne s'égarait pas, pour la sécurité de ses élèves, dans les dédales des hypothèses laborieuses. Essentiellement orienté vers l'action, bien que favorable au progrès doctrinal, prolongeant en cela l'attitude de son illustre père, le docteur Arthur Simard, qui fut le professeur par excellence de son temps, il écartait impitoyablement les théories encore en gestation pour retenir et exploiter l'essentiel et le certain. Le détail n'avait pour



lui que l'intérêt qu'il pouvait comporter dans ses applications cliniques. Il savait colorer ses leçons d'anecdotes savoureuses, relater des cas en en faisant ressortir la dominante caractéristique, et frapper vivement l'esprit de ses auditeurs par un mot drôlatique, parfois sarcastique, communément bienveillant et toujours fin et nuancé, car André avait une distinction native qui le prémunissait contre la vulgarité facile.

Les cours et les leçons cliniques du docteur Simard jouirent de la faveur unanime des étudiants. La monotonie y était systématiquement bannie ; on y recevait sans contrainte et on retenait sans céphalée ce qui, proprement métabolisé, — indice de la maîtrise de l'art —, était au niveau de l'entendement des élèves. Il avait à cœur de maintenir la brillante tradition familiale dans l'enseignement et il appréciait vivement le témoignage des étudiants qui affluaient avec exactitude et toujours enthousiastes à ses cliniques. L'Université reconnut, dès 1938, les talents didactiques et le dévouement du docteur Simard en lui conférant le titre de professeur agrégé.

Malgré les responsabilités onéreuses de la clientèle, du service hospitalier et de l'enseignement, André se remit vaillamment à l'étude. Il réussit, en 1943, les examens d'admission à notre académie canadienne de médecine, et devint membre du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada (section chirurgicale).

André avait voué un culte admiratif fervant à la France. Lors de son premier séjour outre-mer, il y rencontra Marthe Caillaud qui, devenue son épouse, devait partager sa vie avec une rare intelligence et un indéfectible dévouement. Elle contribua aussi à amplifier son rayonnement social. Après le printemps tragique de 1940, alors que la France avait fléchi sous le choc d'acier, que, dans le désarroi ou la stupéfaction, chacun cherchait la formule idéale de redressement national, au numéro 59, rue d'Auteuil, on arbora la Croix de Lorraine. Marthe et André s'identifièrent au mouvement de France libre, et leur foyer devint comme le quartier général de la Résistance à Québec. Il appartiendra à l'Histoire de porter un jugement définitif sur ce mouvement qui eut des partisans fanatiques et des adversaires irréductibles ; mais il demeure avéré que, chez les adhérents de la rue d'Auteuil, il fut l'occasion de l'expression d'un patriotisme ardent et agissant.

En reconnaissance des services rendus, André reçut, en 1947, la médaille commémorative des Services volontaires dans la France libre, et fut créé Chevalier de la Légion d'honneur, en 1950.

Sa collaboration bénévole aux travaux de la Croix-Rouge canadienne dont il organisa, au cours de la dernière guerre, le Service technique de transfusion à Québec, illustre aussi l'à-propos et l'efficacité de sa modeste contribution à l'effort commun qui assura la victoire de nos armes.

Son dévouement à la chose publique le désignait à l'attention du pouvoir civil, et, en 1949, il fut nommé commissaire à la Commission des Champs de bataille nationaux.

André fit peu de choses sans excès, et surtout, pas la politique. Héritier des Marchand, des Dandurand et aussi fils politique de son propre père, il affichait, comme une cocarde, les couleurs rutilantes et agressives du libéralisme. Les modérés étaient enclins à suspecter la valeur obvie des jugements qu'il portait sur ceux qui avaient tenté l'aventure dans le camp de l'adversaire. Bon lutteur, il participa activement aux compétitions électorales, et faillit entrer en lice. Dans le succès comme dans l'adversité, il demeura fidèle à ses amis, la loyauté étant l'un des traits dominants de son caractère moral.

André s'éveilla tôt à des intérêts multiples : ses dons natifs exceptionnellement riches et des motivations nombreuses l'inclinèrent précocement à une activité diversifiée.

Combatif sans rudesse, solidaire de ses coéquipiers, il s'adonna aux sports compétitifs avec ardeur et succès. Dès l'adolescence, un fâcheux accident cardiaque lui imposa une restriction pénible ; l'effort violent lui fut interdit, mais il demeura toujours un fervent du sport sous toutes ses modalités.

Très tôt aussi, les arts le retinrent : le chant, la musique, le théâtre, le dessin et la peinture furent, au degré de l'amateurisme, l'expression de ses dispositions esthétiques. Ces violons d'Ingres, tout en satisfaisant aux exigences d'une vitalité exubérante, ajoutaient au charme irrésistible de son intimité et au rayonnement de sa personnalité.

André était séduisant : affable et empressé, communicatif et enjoué, son dynamisme verbal et moteur traduisait de façon incoercible la



surabondance de ses qualités de cœur et d'esprit, et aussi une inquiétude latente.

Souvent primesautier, une telle vivacité étant le propre de ceux qui sont tourmentés par des besoins sans cesse renouvelés de connaître et de conquérir, André eut l'occasion de provoquer l'adversaire, mais il ne l'a jamais confirmé dans l'animosité. Certains, dont la personnalité est faible, ou qui ont réussi un équilibre stabilisé au niveau de la monotonie moyenne et conformiste, ne sont jamais discutés. André, lui, savait prendre parti. Audacieux sans témérité, impulsif sans malice, enclin parfois à étonner par des jugements excessifs, il se ralliait volontiers et acceptait de bonne grâce qu'un compétiteur n'est pas toujours mû par des desseins malveillants.

Serviable à sa famille, à ses collègues, aux étudiants et à ses amis ; secourable aux infortunés et aux malheureux, tous, ses patients en particulier, appréciaient la spontanéité de son accueil et la haute qualité de ses services.

Un témoignage exceptionnel d'estime lui a été rendu par un hommage unanime et innombrable à l'occasion de l'au-revoir, qui prit les proportions d'un événement considérable et combien émouvant !

Vue à travers le prisme de l'amitié qui nous liait, la figure d'André peut paraître irisée. J'ai toutefois la certitude de n'avoir pas été subjectivé par la qualité des sentiments qui m'animent ; et cette esquisse biographique n'est qu'une pâle et incomplète projection de son attachante personnalité.

André a vécu intensivement. On eut dit que, conscient de la précarité de la vie, il avait aussi l'intuition certaine de sa brièveté. A cause de la diversité et de l'ampleur des intérêts profanes qui sollicitèrent son activité, il a paru à ses intimes le paradoxe émouvant du mystique qui s'ignore. Constamment travaillé en profondeur par l'héritage spirituel que lui avait légué son admirable mère, aux heures d'angoisse où la terre devient inhospitalière, alors qu'il exprimait le désir de rejoindre les siens dans l'Au-delà, il a atteint à la hauteur sublime du renoncement intégral.

Que Dieu ait André !

Roméo BLANCHET

---

## COMMUNICATIONS

---

### L'OLIGOPHRÉNIE PHÉNYLPYRUVIQUE \*

par

C.-A. MARTIN et G. NADEAU

*de la Clinique Roy-Rousseau*

---

L'oligophrénie phénylpyruvique est une variété très spéciale et très précise d'arriération mentale qui existe certainement depuis des siècles, mais qui n'a été isolée et décrite qu'en 1934. Elle possède en propre des caractéristiques diverses et bien définies, qui ont été reconnues les unes après les autres seulement après qu'une surprise de laboratoire eut retenu l'attention d'un chercheur suédois curieux et tenace nommé Asbjorn Fölling.

L'histoire de cette découverte commence à l'occasion de la recherche de l'acétone dans les urines d'un idiot par l'addition de perchlorure de fer. Fölling eut la surprise d'obtenir une coloration vert émeraude, au lieu du rouge porto de la réaction de Gerhardt. Curieux d'attribuer ce résultat inusité à autre chose qu'à un caprice de la nature, il identifia la présence de l'acide phénylpyruvique comme responsable du virage au vert.

L'usage de ce test simple a permis de retrouver de nouveaux cas de phénylcétonurie dans tous les coins du monde. Il apparut nettement

---

\* Présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 28 septembre 1951.



que ces cas spéciaux, une fois sortis de la foule des oligophrènes, avaient en commun bien d'autres caractéristiques qui n'avaient pas permis de les grouper auparavant, parce qu'elles n'étaient pas assez frappantes ni pathognomoniques pour retenir l'attention des cliniciens.

La réaction de Fölling devint donc l'indicateur spécifique d'une maladie autonome composée de plusieurs syndromes associés : psychique, neurologique, morphologique et biochimique.

Voici brièvement résumés les éléments positifs de ces syndromes.

Mentalement, tous les individus qui éliminent dans leurs urines assez d'acide phénylpyruvique pour donner une réponse positive au test de Fölling sont des arriérés de naissance.

Fölling présenta ses dix premiers cas sous le nom d'*imbecillitas phenylpyruvica*. Cette désignation n'a pas été maintenue parce que la majorité de ces sujets étaient des idiots. Le terme d'*amentia phenylpyruvica* employé par Penrose n'a pas été retenu non plus, parce que le mot *amentia* a été employé pour désigner des conditions psychopathologiques si diverses qu'il n'a plus de signification précise.

Le vocable d'oligophrénie a été proposé par Jervis et adopté, parce que c'est le terme officiel employé dans la classification de l'Association médico-psychologique royale pour désigner globalement toutes les formes d'insuffisance cérébrale congénitale. Il a la même acception que le vocable français d'arriération mentale et est accepté en France comme son synonyme.

Cette question de terminologie est plus importante qu'on pense pour le confort intellectuel. La psychiatrie est une science encore trop imprécise et ce n'est certainement pas par l'imprécision du langage qu'on la sortira de sa confusion. Il existe malheureusement de réputés spécialistes, et même des spécialistes réputés, pour qui l'essentiel du travail psychiatrique consiste dans l'enfilage fantaisiste et asémantique des termes du métier. Alors, l'imprécision de néologismes vagues mérite aux ignorants la réputation d'un grand savoir.

Cette confusion est d'autant plus regrettable qu'elle peut aboutir à des diagnostics incompréhensibles, comme celui de détérioration ou de régression oligophrénique ayant débuté à quinze ou vingt ans, diagnostics complétés par la recherche ridicule de la forme phénylpyruvique

de l'oligophrénie chez des sujets qui ne peuvent être soupçonnés de la moindre arriération mentale.

L'oligophrénie phénylpyruvique est toujours une arriération profonde. Le quotient intellectuel des sujets examinés n'a jamais dépassé cinquante. Des malades de Jervis, 71 pour cent étaient des idiots et 29 pour cent des imbéciles ; de ceux de Josephy, 88 pour cent étaient des idiots et 12 pour cent des imbéciles.

A part son intensité, cette oligophrénie n'a pas de caractère distinctif.

L'atteinte cérébrale se manifeste encore par des troubles neurologiques moteurs tombant dans la série extrapyramidale qui sont d'autant plus importants que l'arriération est plus profonde.

Chez les moins atteints, les réflexes myototiques sont toujours exagérés, même jusqu'au clonus.

Dans la majorité des cas, cependant, il s'ajoute de l'hypertonie du type extrapyramidal avec modification de la posture en flexion réalisant une attitude pithécoïde. Il s'y ajoute souvent des tremblements ou des mouvements choréothétosiques, surtout aux mains. En gros, la majorité de ces sujets sont des idiots qui se présentent comme des singes qui jouent continuellement avec leurs mains.

Aux manifestations neuro-psychiatriques, s'ajoute encore un syndrome morphologique réalisant un type constitutionnel assez bien défini. Il est caractéristique surtout à la peau et aux phanères. Suivant les statistiques, 86 à 90 pour cent de ces singes qui jouent avec leurs mains sont blonds et plus des deux tiers ont les yeux bleus. On a même proposé d'appeler la maladie de Fölling l'idiotie blonde. Le plus grand nombre ont la peau sèche, photosensible et prédisposée aux dermatoses surtout eczématiformes. Plusieurs présentent de l'acrocyanose.

Leur croissance se fait normalement. Ils sont bien proportionnés, souvent jolis, malgré une légère microcéphalie. Fölling a signalé une accentuation de la largeur des épaules. La puberté tarde un peu mais se fait bien, et au moins une malade de Jervis a pu donner naissance à un petit singe blond illégitime.

Ce qui fait l'intérêt de l'oligophrénie phénylpyruvique, ce qui a motivé de nombreuses recherches et l'a mise en vedette dans les publications, tant biochimiques et génétiques que psychiatriques, durant ces



dernières années, c'est le syndrome biochimique qui est à son origine et qui a soulevé des problèmes nouveaux en pathologie générale.

C'est la découverte fortuite de l'élément le plus apparent de ce syndrome, la phénylcétonurie, qui a permis d'identifier la maladie et lui a donné son nom.

La présence d'acide phénylpyruvique dans les urines est certainement une rareté, puisque les multiples additions de perchlorure de fer aux urines de toutes sortes de malades et de gens normaux dans tous les laboratoires de chimie médicale du monde n'ont pas fourni de virage au vert avant 1934.

Depuis, la phénylcétonurie recherchée systématiquement n'a été décelée que chez des oligophrènes profonds spéciaux, mais jamais chez les sujets normaux et jamais dans aucune autre maladie.

L'élimination ne se fait que par les urines. La quantité excrétée varie avec le régime et aussi avec les individus soumis à un régime uniforme entre 0 g. 50 et 3 grammes par vingt-quatre heures, en chiffres ronds.

L'acide phénylpyruvique est le résultat de la désamination de la phénylalanine, un acide aminé cyclique constituant de l'alimentation normale et, dès le début, Fölling rattacha la phénylcétonurie à une viciation du métabolisme de la phénylalanine.

De multiples expériences de jeûne et de diète élective contrôlée, dont nous nous contenterons de résumer les conclusions, ont démontré ce qui suit.

Chez les sujets normaux, soumis à une alimentation usuelle, la phénylalanine ne se retrouve dans le sang qu'à l'état de traces indosables, parce qu'elle est métabolisée à mesure dans le foie, en présence de la thiamine et de ses esters, en tyrosine. Celle-ci est transformée ensuite, entre autres choses, en dihydrophénylalanine ou *Dopa*, laquelle est en partie transformée en mélanine dans les mélanoblastes et en partie éliminée sous forme d'acide diacétique.

Si l'on fait absorber à un sujet normal quelconque, rat, lapin ou homme, de fortes doses de phénylalanine, le taux de celle-ci augmente dans le sang circulant et, alors, apparaît une phénylcétonurie provoquée, passagère, expérimentale. Le gavage de tyrosine ne produit rien de semblable.

Cela indique bien que l'élimination d'acide phénylpyruvique par les urines est bien un indice d'hyperconcentration de phénylalanine dans le sang.

Chez les sujets atteints d'oligophrénie phénylpyruvique, et chez eux seulement, le dosage de la phénylalanine dans le sang a donné à Jervis des chiffres variant entre 15 et 41 milligrammes par 100 centimètres cubes. On en retrouve encore dans les autres humeurs et, en particulier, dans le liquide céphalo-rachidien. Cette concentration sanguine et rachidienne augmente nettement après l'ingestion de protéines, de phénylalanine, d'acide phénylpyruvique et d'acide phényllactique. Elle décroît lors du jeûne ou si l'alimentation est carencée en phénylalanine.

La phénylcétonurie suit les variations de la phénylalanine dans le sang. Même après un jeûne prolongé, elle ne disparaît pas tout à fait, ce qui semble indiquer que la phénylalaninémie de ces sujets est en partie endogène par catabolisation des albumines corporelles.

On a pensé, tout d'abord, que l'acide phénylpyruvique était un produit intermédiaire de la dégradation normale de la phénylalanine et que la maladie résultait de l'impuissance de l'organisme à compléter le métabolisme.

Mais, chez les phénylcétonuriques, on ne retrouve pas de traces d'acide phénylpyruvique ni dans le sang, ni dans le liquide céphalo-rachidien, ni dans les autres humeurs, même s'ils sont suralimentés en phénylalanine ou en acide phénylpyruvique.

L'ingestion d'acide phénylpyruvique fait augmenter la teneur du sang en phénylalanine et c'est par là qu'elle augmente l'excrétion urinaire d'acide phénylpyruvique.

On est forcé d'admettre que l'acide phénylpyruvique n'est pas un produit intermédiaire du métabolisme normal de la phénylalanine, mais qu'il est formé dans le rein qui n'a pas d'autre moyen d'éliminer la phénylalanine inutilisée que celui de la désaminer en acide phénylpyruvique.

La maladie résulterait donc plutôt de l'impuissance de l'organisme à utiliser la phénylalanine en l'oxydant en tyrosine, à cause de l'absence d'un enzyme spécifique. Comme cette dernière substance est nécessaire



à la fabrication de la mélanine, on comprend pourquoi, cette source étant coupée, la mélanogénèse est perturbée. Si les porteurs d'oligophrénie phénylpyruvique sont blonds, ce n'est pas à cause d'un facteur racial, comme certains l'avaient suggéré, mais à cause d'un trouble biochimique qui fait partie intégrante de la maladie. En effet, certains de ces malades sont les seuls blonds de la famille.

Le pigment roux n'est pas affecté comme la mélanine par le trouble du métabolisme de la phénylalanine. Jervis et Delay ont signalé chacun un cas d'oligophrénie phénylpyruvique avec cheveux roux.

La pathogénie des troubles mentaux dans l'oligophrénie phénylpyruvique ou, autrement dit, les rapports de la phénylcétonurie avec l'oligophrénie ont été expliqués de différentes manières.

Certains ont soutenu qu'il s'agissait d'une pure coïncidence, la phénylcétonurie étant considérée comme une variété de plus des nombreux stigmates qu'on rencontre chez les arriérés. Mais, comme nous l'avons déjà dit, la coïncidence est absolue et exclusive ; elle n'englobe pas seulement l'oligophrénie et la phénylcétonurie, mais encore des troubles neurologiques, cutanés et circulatoires définis.

Jervis a proposé une hypothèse qui rend compte de cette coïncidence absolue, sans faire dépendre l'altération cérébrale du trouble métabolique, en attribuant les deux à des effets indépendants et parallèles de l'altération d'un seul et même gène.

Certains ont fait dépendre le syndrome biologique d'une atteinte cérébrale primitive comportant la lésion du centre du métabolisme protidique de Richet et Dublineau, lui-même pas mal hypothétique.

D'autres ont prétendu que les troubles neuropsychiatriques résultaient d'une intoxication du cerveau par l'acide phénylpyruvique. On a deux bonnes raisons pour ne pas le croire. D'abord, l'acide phénylpyruvique n'existe que dans l'urine et ne circule jamais, ni dans le sang, ni dans le liquide céphalo-rachidien. Deuxièmement, l'injection de fortes doses de cet acide aux animaux de laboratoire s'est montrée tout à fait dépourvue de toxicité pour le tissu nerveux.

L'hypothèse qui, actuellement, semble la plus satisfaisante considère le syndrome biochimique comme primitif et rattache les signes neuropsychiatriques de la souffrance cérébrale à une carence spéciale de la

nutrition des cellules nerveuses découlant du défaut d'oxydation de la phénylalanine. Himwich a constaté, en effet, au cours de cette maladie, un déficit dans l'utilisation de l'oxygène et du sucre par le cerveau.

On ne sait pas sûrement encore si ce trouble de nutrition peut déterminer la production de lésions cérébrales. Le liquide céphalo-rachidien est toujours normal.

La pneumo-encéphalographie a fourni aux uns des images normales et à d'autres des images indiquant une atrophie cérébrale prédominant aux lobes frontaux.

L'électroencéphalographie a fourni des tracés difficiles d'interprétation, jugés normaux par les uns et atypiques par les autres, mais sans caractéristique spéciale.

Les autopsies sont rares et peu significatives, elles aussi. Les quatre premières, une de Penrose en 1939, une de Myle en 1944, deux de Josephy en 1948, n'ont rien révélé de défini. Alvord, en 1950, en a rapporté cinq autres, signalant chez tous de la gliose avec manchons graisseux autour des vaisseaux ; chez trois, une myélinisation défectueuse, deux fois dans les systèmes optiques, cortico-ponto-cérébelleux et cortico-spinal, une fois, au chiasma optique seulement ; chez deux, une diminution des cellules de Purkinje du cervelet ; enfin, dans un cas, une augmentation marquée des astrocytes et encore plus de la microglie.

L'oligophrénie phénylpyruvique se présente donc comme une maladie cérébrale dysmétabolique, une dysprotidose, la seule identifiée, actuellement. On connaissait déjà une autre forme d'oligophrénie dysmétabolique, mais celle-là est une dyslipidose : l'idiotie amaurotique de Tay-Sochs. L'attribution de ces deux maladies à des troubles du métabolisme d'origine génétique est d'un intérêt considérable, en pathologie générale.

Il ne nous reste plus qu'à ajouter quelques considérations au sujet de l'étiologie de cette affection.

C'est une maladie rare. Fölling a découvert ses dix cas dans un lot de 430 oligophrènes, dont six en trois fratries. L'enquête la plus importante est celle de Jervis, aux États-Unis, qui a découvert 161 cas chez 20,300 examinés, soit une moyenne de 0.8 pour cent. Munro, en Angleterre, a collectionné 30 cas chez 2,411 arriérés, soit 1.2 pour cent.



Mais Bates n'en a trouvé que 3 sur 2,300 arriérés de *Stone Park Colony*, soit 0.13 pour cent. Brugger, en Suisse, n'a retrouvé qu'un seul oligophrène phénylpyruvique sur 1,639 arriérés. Gomirato, en Italie, n'a isolé qu'un cas. Delay et Pichot, à Paris, au cours d'une enquête étendue ont collectionné cinq cas. Giossan, sur 500 arriérés roumains, n'en a pas trouvé un seul. Ce dernier pense qu'un facteur racial doit jouer dans la distribution de cette maladie qui semble plus fréquente chez les nordiques. On voit très bien aussi la fréquence varier, entre 0.5 et 1 pour cent avec la composition du groupe examiné, le pourcentage s'élevant quand ce groupe ne contient que des arriérés profonds. Rapporté à la population globale, le rapport ne dépasse certainement pas 1 sur 20,000 habitants, dans les régions où on en a trouvé le plus.

En 1948, nous avons recherché l'acide phénylpyruvique chez 264 arriérés de tous grades, sans retrouver une seule réaction positive. Les examens faits depuis, ici et à l'Hôpital du Saint-Sacrement, ont tous été négatifs.

Aucune cause exogène n'a pu être reconnue responsable de cette maladie et tout plaide en faveur de son origine héréditaire. Le début est congénital.

Soixante-dix pour cent des cas environ, dans les longues statistiques, sont d'incidence familiale, et dans ces familles, la démarcation est nette entre les sujets affectés oligophrènes phénylcétonuriques et les normaux dont les urines sont toujours négatives. La consanguinité des parents encourage la multiplication des cas.

Nous vous ferons grâce de l'analyse génétique probante, et sur laquelle tous les auteurs s'accordent, qui démontre que l'oligophrénie phénylpyruvique se transmet suivant une hérédité récessive monomérique, par anomalie d'un seul gène non lié au sexe, ni à l'œil.

Pour résumer, l'anomalie génétique déterminerait l'absence d'un enzyme nécessaire à l'oxydation de la phénylalanine. Le défaut de cette oxydase rend l'organisme incapable d'utiliser la phénylalanine indispensable à la nutrition cérébrale normale et à la fabrication suffisante de la mélanine. La phénylalanine inutilisée s'accumule dans le sang et le rein seul réussit à l'éliminer sous sa forme désaminée, l'acide phénylpyruvique. La liaison absolue qui existe entre le trouble métabolique

et l'oligophrénie constitue l'intérêt pathogénique exceptionnel de cette maladie.

La thérapeutique de cette affection est encore inexistante. L'eugénisme ne peut intervenir que lorsqu'un cas positif est venu indiquer la présence du gène responsable. Il ne peut éviter que les séries familiales.

Le traitement rationnel serait de fournir artificiellement aux sujets atteints l'enzyme qui leur manque. Mais, où le trouver ? Il n'existe pas dans le sang des sujets normaux, puisque l'exanguino-transfusion se montre inefficace. Certaines anomalies hépatiques ont fait croire au siège hépatique de cet enzyme, mais aucune démonstration n'en a été faite.

Si, réellement, la phénylalanine est normalement transformée en tyrosine, il est légitime de penser que l'augmentation de la tyrosine dans l'alimentation pourrait être secourable. Nous ne connaissons pas d'étude entreprise à ce sujet.

Delay et Pichot ont rapporté des progrès considérables chez une patiente traitée par l'acide glutamique, résultats superposables à ceux qu'ils ont obtenus dans les arriérations d'origine diverse avec la même médication et aussi à ceux qu'ont rapportés quelques américains enthousiastes. Seulement, ces succès sont contredits par un plus grand nombre, tels Loeb, Kerr, qui n'ont enregistré que des déboires en utilisant exactement les mêmes techniques.

Il est assez difficile de se faire une opinion sur la valeur de l'acide glutamique dans le traitement des oligophrénies. Les résultats semblent varier surtout avec l'optimisme du psychologue qui fait la psychométrie, optimisme qui, dans certains rapports, monte jusqu'à l'invraisemblance. Objectivement, ces progrès considérables sont presque toujours inutilisables, l'amélioration du rendement dans les tests ne permettant pas au sujet de quitter l'institution à laquelle on a dû le confier. Généralement, quand le psychologue n'est pas informé du traitement reçu, il ne rapporte pas d'amélioration notable.

Nous avons eu personnellement l'occasion de prescrire l'acide glutamique, en l'absence de thérapeutique efficace, à de nombreux arriérés amenés à la consultation, et cela, pour donner aux parents l'occasion de s'habituer à la patience et le temps de se résigner à l'iné-



vable. Nous avons pu vérifier que des auteurs qui ont souvent publié de grands progrès utilisaient routinièrement l'acide glutamique dans le même esprit, avec le même objectif et avec le même résultat.

Le test de Fölling étant d'une grande simplicité et pleinement caractéristique, les malades atteints de maladie de Fölling étant de beaux sujets d'expérimentation, il vaut la peine de continuer à rechercher l'acide phénylpyruvique dans les urines, à condition de ne pas perdre son temps à le rechercher chez des gens qui ont complété leurs cours d'études. Le fait de décorer arbitrairement du titre d'oligophrène un malade qui vient de passer ses examens de douzième année n'augmente aucunement les chances de retrouver de l'acide phénylpyruvique dans ses urines, pas plus que de découvrir dans son fond d'œil la tache rouge de l'idiotie amaurotique. En notre siècle de vulgarisation psychiatrique, pareil examen risque de devenir une grave insulte pour le client.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ALVORD, E. C., Neuropathologic findings in phenylpyruvic oligophrenia (phenylketonuria), *J. Neuropath. & Exper. Neurol.*, **9** : 298-310, (juillet) 1950.
2. BATES, Three cases of phenylpyruvic oligophrenia, *J. of Ment. Sc.*, **85** : 273, (mars) 1939.
3. BRUGGER, Die Ausscheidung von Phenylbrenztrauben säure im Urin von Schwachsinnigen, *Schweizer Arch. f. Neuro. u. Psych.*, **49** : 62, 1942.
4. COQUET, MYLE, NYSSSEN, van BOGÆRT, Deuxième cas vérifié anatomiquement d'oligophrénie phénylpyruvique, *Monatschr. f. Psych. u. Neuro.*, 1944.
5. DANN, MARPLES, LEVINE, *J. Clin. Invest.*, **22** : 87, 1943.
6. DELAY, PICHOT, DESGREZ, DELBARRE L'oligophrénie phénylpyruvique, *Soc. méd. Hôp. Paris*, 24 juin 1946 ; *Bull. Soc. méd. Paris*, 300-302, 1946.
7. DELAY, PICHOT, Étude de quelques aspects biologiques de l'oligophrénie phénylpyruvique, *Soc. méd.-psychol.*, 12 mai 1947 ; *Ann. méd.-psychol.*, 61-64, 1947.

8. DELAY, PICHOT, POLONOVSKI, DESGREZ, DELBARRE, Études sur l'oligophrénie phénylpyruvique, *Semaine des hôp. de Paris*, 1.749-1.758, (28 juillet) 1947.
9. DELAY, PICHOT, DELBARRE, TASSEEL, L'oligophrénie phénylpyruvique. Nouvelles observations, *Soc. méd. hôp. Paris*, 28 mai 1948 ; *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 669-673, 1948.
10. DELAY, PICHOT, BERTOINA, L'oligophrénie phénylpyruvique. Son traitement par l'acide glutamique, *Soc. méd.-psychol.*, (11 juillet) 1949 ; *Ann. méd.-psychol.*, 320-323, 1949.
11. DELAY, PICHOT, Les oligophrénies humorales, *Encephalon* (revue grecque de neuropsychiatrie), 1-20, 1950.
12. DELAY, PICHOT, Les troubles métaboliques et l'hypopigmentation dans les oligophrénies phénylpyruviques, *Sem. des hôp. de Paris*, juin 1950.
13. FÖLLING, A., Ueber die Ausscheidung von Phenylpyrotraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität, *Ztsch. f. physiol. Chem.*, **227** : 169, 1934.
14. FÖLLING, A., Utskillelse av fenylpyrodräusyre i urinen som stoffskiftetanomali i förbindelse med imbecillitet, *Nord. Med. Tidskr.*, **8** : 1054, 1934.
15. FÖLLING, GLOSS, Ueber das Vorkommen v. Phenylalanin im Harn und Blut bei Imbecillitas phenylpyruvica, *Z. f. physiol. Chemie*, 254, 115, 1938.
16. FÖLLING, GLOSS, GAMMES, Vorläufige Schlussfolgerungen aus Belastungsversuchen mit Phenylalanin an Menschen und Tieren, *Z. f. physiol. Chem.*, 256, 1, 1938.
17. FÖLLING, MOHR, RUND, Oligophrenia phenylpyruvica, Oslo, 1945.
18. GIBBS, F. A., et GIBBS, E. L., Atlas of electroencephalography, 1941.
19. GIOSSAN, Sur la présence de l'acide phénylpyruvique dans l'urine des oligophrénies, *Bull. Soc. psychiat.*, Bucarest, **2** : 208, 1937.
20. GLOSS, BRAATEN, Weitere Untersuchungen über den Stoffwechsel des Phenylalanines, *Z. f. physiol. Chemie*, 271, 221, 1941.
21. GOMIRATO, Fenilchetonuria e malattia mentale, *Pat. nerv. Ment.*, 1941.



22. HIMWICH, H. E., FAZEKAS, J. F., Cerebral metabolism in mongolian idiocy and phenylpyruvic oligophrenia, *Arch. of Neuro.-Psych.* **44,6** : 1213, (décembre) 1940.
23. JERVIS, G. A., Phenylpyruvic oligophrenia, *Arch of Neuro.-Psych.*, **38,5** : 944, (novembre) 1937.
24. JERVIS, G. A., Metabolic investigations on a case of phenylpyruvic oligophrenia, *J. of Bio. Chem.*, 126, 305, 1938.
25. JERVIS, G. A., The genetics of phenylpyruvic oligophrenia, *J. of Mental Sc.*, **85** : 719, 1939.
26. JERVIS, BLOCK, BOLLING, K. A., Chemical and metabolic studies on phenylalanine, *J. of Biol. Chem.*, **134** : 105, 1940.
27. JOSEPHY, H., Phenylpyruvic oligophrenia (Report on 16 clinical cases and 2 autopsies), *Illinois M. J.*, **94** : 107-11, (août) 1948.
28. KERR, W. J., SZUREK, S. A., Effect of glutamic acid on mental function : Pilot study, *Pædiatrics*, **6** : 645-648, (avril) 1950.
29. KREEZER, G., et SMITH, F. W., *Psychol. Bull.*, **34** : 535, 1937.
30. LEPOUR, H., Oligophrénie phénylpyruvique. Étude clinique et biologique, *Thèse de Genève*, S. Karger, Bâle, 1945.
31. LEVINE, MARPLES, Gordon, Defect in the metabolism of aromatic acids in premature infants. The role of vitamin C., *Science*, **90** : 620, 1939.
32. LÖEB, H. G., JUDDENHAM, R. D., Does glutamic acid administration influence mental function? *Pædiatrics*, **6** : 72, (juillet) 1950.
33. MEDLICOTT, R. W., Some rarer forms of mental deficiency : phenylpyruvic oligophrenia, *New Zealand M. J.*, **43** : 191, (août) 1944.
34. MOREL, F., Recherches généalogiques sur un cas d'oligophrénie phénylpyruvique, *Arch. des Julius Klaus-Stiftung*, Zurich, 19, 1944.
35. MUNRO, T. A., Proc. 7<sup>th</sup> internat. genetic Congress. The genetics of phenylketonuria, *Cambridge Univ. Press*, 1941.
36. MYLE, G., L'oligophrénie phénylpyruvique ou maladie de Fölling, *Ann. méd.-psych.*, **103-11** : 337, (novembre) 1945.
37. NYSSSEN, Boek der kinderpsychiatrie, Anvers, *De Sikkel*, 1942.
38. PENROSE, L. S., Two cases of phenylpyruvic amentia, *Lancet*, **228-1** : 23, (janvier) 1935.

39. PENROSE, L. S., Inheritance of phenylpyruvic amentia, *Lancet*, **229-11** : 192, (juillet) 1935.
  40. PENROSE, L. S., Peripheral nerve tumours in a case of phenylketonuria, *Lancet*, 572, 1939.
  41. PENROSE, Quastel, Metabolic studies in phenylketonuria, *Biochem. J.*, **31** : 266, 1937.
  42. RICHET, DUBLINEAU, Comptes rendus du 14<sup>e</sup> Congrès internat. physiol., Rome, p. 217, 1932.
  43. TURPIN, R., DUCHÈNE, K., L'oligophrénie phénylpyruvique  
Résumé des résultats d'une enquête en France, *Sem. des hôp. Paris*, 345, (7 avril) 1945.
  44. TURPIN, DUGAND, DUCHÈNE, DELBARRE, Présentation clinique d'un  
malade atteint d'oligophrénie phénylpyruvique, *Ann. méd. psychol.*, **195-11** : 65, (juin) 1947.
-



## INCIDENTS ET ACCIDENTS DE L'INSULINOTHÉRAPIE \*

par

Guy PARADIS et Yves ROULEAU

*de l'Hôpital Saint-Michel-Archange*

---

Actuellement, par insulinothérapie l'on n'entend pas seulement la cure de Sakel, c'est-à-dire le coma insulinique, mais aussi une variété de modifications : insuline à doses subintrantes, subchocs insuliniques, somnolence insulinique, etc. En somme, ce sont des méthodes où l'on utilise des doses progressives d'insuline sans se rendre jusqu'au coma. Elles ont diverses applications thérapeutiques. De façon générale, la cure de Sakel est employée dans les psychoses et les doses légères d'insuline, dans certaines psychonévroses et comme stimulant général. Dans les psychoses, c'est surtout dans le traitement de la schizophrénie que l'insulinothérapie a son indication ; dans la manie et la mélancolie, elle est parfois efficace, mais on lui préfère l'électroplexie qui est d'application plus facile et moins dangereuse, car, avec l'insulinothérapie, malgré toutes les précautions prises et un personnel entraîné, il se produit quand même certains incidents et accidents parfois mortels.

C'est pourquoi, dans les cliniques des hôpitaux généraux, nous ne recommandons pas l'insulinothérapie, préférant diriger les cas où elle est indiquée vers la Clinique Roy-Rousseau où l'on possède un département spécialisé. L'expérience de ce traitement chez les malades disséminés dans les Services de chirurgie et de médecine a été essayée avec

---

\* Présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 28 septembre 1951.

un certain succès par Sargent et Slater, mais ceux-ci préfèrent quand même traiter leurs malades dans les cliniques spéciales.

Le but de ce travail est de souligner et d'attirer l'attention sur les divers incidents et accidents que nous rencontrons en cours de traitement. Auparavant, nous voulons signaler certains avantages de la cure faite en milieu spécialisé. D'abord, tous les patients sont groupés dans un même local permettant aux médecins et aux infirmières d'exercer une surveillance constante et de faire la notation de la marche du coma et des incidents rencontrés. La température de la chambre est maintenue à un degré uniforme, afin d'éviter le refroidissement chez ces malades qui transpirent énormément et qui doivent être changés de vêtements en cours de traitement. En plus, il est souvent nécessaire d'employer des moyens de contention, afin de prévenir des chutes et des blessures chez les malades, car il se produit souvent des réactions motrices inconscientes. Enfin, la médication d'urgence est à la portée de la main.

#### EXAMENS PRÉLIMINAIRES

Dans certains milieux, l'on procède comme dans les Services de chirurgie en expliquant à la famille les dangers de cette thérapie ; ici, nous ne le faisons pas de façon systématique.

Les malades sont soumis à un examen physique complet, afin de bien connaître leur état de santé, car il se rencontre plusieurs contre-indications : les états fébriles, les affections cardiaques, la tuberculose pulmonaire, les maladies du foie, du rein, du pancréas, de la thyroïde et des surrénales. De plus, les patients dépassant la cinquantaine sont considérés comme de moins bons risques. Ces patients ont aussi une radiographie pulmonaire et un électrocardiogramme, lorsque nécessaire, et une série d'examens biochimiques est pratiquée : azotémie, formule sanguine, sédimentation globulaire, cholestérolémie, épreuves des fonctions hépatiques, hyperglycémie provoquée et l'épreuve de tolérance à l'insuline, afin de déterminer l'hypersensibilité ou la résistance à l'insuline. A ce sujet, il semble que, chez les schizophrènes, les courbes soient légèrement différentes de celles des gens normaux, fait d'ailleurs observé pour les variations du cholestérol, les mécanismes d'adaptation semblant fonctionner au ralenti. En plus, une ponction lombaire est



pratiquée avant l'institution du traitement, afin d'éliminer certains processus organiques qui pourraient passer inaperçus et, surtout, pour vérifier l'existence de certaines modifications albumino-cytologiques que nous avons remarquées en fin de traitement. Enfin, un grand nombre de malades subissent les épreuves psychologiques de Weschler et Rorschach. Cependant, malgré toutes les précautions prises, il se produit parfois certains incidents et accidents.

#### LES INCIDENTS

C'est d'abord l'allergie à l'insuline. Nous rencontrons surtout des manifestations locales : érythème, démangeaisons, placards indurés à l'endroit d'injection ; quelquefois, ces réactions se produisent sous forme d'urticaire généralisé. Elles cèdent à l'épinéphrine ou à un antihistaminique. Cette allergie n'est pas très fréquente et est habituellement décelée avec une petite dose d'insuline.

Plus sérieuse est l'hypersensibilité à l'insuline. Certains malades tombent dans un coma profond avec des doses aussi minimales que dix unités d'insuline et l'on voit même quelques cas de mortalité avec des doses légères. Plusieurs observations sont signalées : Rosendahl signale une mortalité avec des doses de huit unités durant quatre jours. N. Malamud a observé deux mortalités, l'une avec une première dose de 55 unités, à six heures du matin, suivie d'une dose de 60 unités, à une heure de l'après-midi. La mort est survenue, quelques heures après, dans un coma prolongé accompagné de convulsions ; l'autre, avec 50 unités qui amenèrent un coma de 75 heures avec hyperthermie à 107 degrés. L'autopsie démontra des lésions dégénératives de la substance grise dans les deux cas. Nous avons rencontré une mortalité semblable avec une dose de dix unités, le matin, suivie d'une autre de dix unités, le soir. Le coma prolongé fut aussi la voie d'exitus. Trois patients avec dix unités présentèrent deux comas prolongés. Un autre patient présenta de fortes crises convulsives avec dix unités. Cette sensibilité à l'insuline est parfois décelée par le test de tolérance à l'insuline.

L'on rencontre aussi l'inverse, c'est-à-dire la résistance à l'insuline où il faut des doses considérables avant d'obtenir le choc hypoglycémique, jusqu'à 1,000 unités dans un cas de Kalinowsky, quand

la dose comateuse moyenne varie entre 100 et 150 unités. Personnellement, nous avons rencontré des résistances avec 330 unités et 280 unités. Plusieurs hypothèses ont été émises à ce sujet : troubles endocriniens au niveau de la pituitaire ou de la thyroïde ; elles ne sont pas confirmées par la plupart des auteurs. D'ailleurs, la résistance et la sensibilité à l'insuline varient souvent en cours de traitement ; très souvent, il nous arrive de baisser considérablement les doses et d'obtenir quand même le coma hypoglycémique ; c'est pourquoi il faut exercer une surveillance constante.

En cours de traitement, si le pouls et la respiration deviennent irréguliers, il est d'usage d'attendre dix à quinze minutes, et si cet état persiste, que le pouls ralentit aux environs de 55 ou augmente à 140, il est préférable de terminer le coma. De même, si la pression systolique baisse en bas de 90. Souvent, il apparaît un embarras respiratoire amenant une respiration rapide et stertoreuse ; le passage du tube nasal rétablit souvent la situation de même que la succion des sécrétions.

Au moment de la terminaison du coma, le gavage n'est pas toujours facile chez ces patients et peut même se compliquer, les réflexes nauséux et de la toux étant abolis, il arrive qu'on pénètre dans les voies aériennes, ce qui produit des complications pulmonaires. Nous n'en avons rencontré qu'un cas qui présenta un abcès pulmonaire consécutif à un gavage. Aussi, après plusieurs tentatives, nous avons adopté l'injection intraveineuse de soluté glucosé à 33 pour cent, terminant par une liqueur sucrée dès que le patient est suffisamment éveillé pour avaler sans danger.

Au réveil, apparaissent souvent des vomissements qui ne sont pas désirables, car les hydrates de carbone doivent être conservés dans l'organisme. Ils sont habituellement contrôlés par l'atropine ou un antihistaminique donné avant le coma. Cette complication est assez fréquente ; nous l'avons rencontrée au delà de soixante fois.

Après le réveil, il peut se présenter une rechute du coma dans les quatre à cinq heures qui suivent. Cet incident assez fréquent, nous l'avons constaté plus de trente fois, arrive chez des malades qui ont vomi ou qui n'ont pas mangé suffisamment. Deux patients présentèrent des rechutes graves ; coma prolongé quatre heures après le réveil.



C'est pourquoi l'on donne un jus de fruit sucré, quatre heures après la fin du coma.

Avant de terminer l'exposé de ces incidents, nous voulons signaler un fait que nous avons rencontré quelquefois. L'apparition d'emblée, après huit ou dix jours, d'un coma survenant chez des patients soumis à l'insuline à doses simplement stimulantes de 10 unités avant les repas. Il s'agissait de sujets dépassant la cinquantaine. Ces comas sont probablement dus à une accumulation d'insuline ou encore à une baisse de la résistance.

#### ACCIDENTS

La plupart des accidents que nous allons mentionner peuvent être maîtrisés. Cependant, il arrive parfois des mortalités. Le taux de mortalité varie de .85 à 1.29. A Saint-Michel-Archange, sur près de 500 patients traités, on relève cinq décès. Les principales complications sont cardio-vasculaires, pulmonaires, convulsives, neurologiques, mentales et le coma prolongé.

##### *Complications cardio-vasculaires :*

Ce sont l'insuffisance cardiaque aiguë et le collapsus vaso-moteur. Dans le premier cas, pendant le coma, le malade devient très dyspnéique avec une turgescence des veines du cou et un bruit de galop. On applique le traitement à la ouabaïne ou à la caféine. Dans le collapsus vaso-moteur, le sujet devient très pâle, le pouls est faible, la tension artérielle est basse ; il est important de redonner du tonus aux vaisseaux. Les drogues usuelles sont employées. Il va sans dire que le coma est arrêté immédiatement. Ce collapsus cardio-vasculaire est plus fréquent que l'insuffisance cardiaque aiguë. Cependant, il est préférable, comme nous l'avons dit plus haut, d'interrompre le coma dès que le pouls devient très rapide et filiforme.

##### *Complications pulmonaires :*

Dans les débuts de l'insulinothérapie, l'abcès du poumon était assez fréquent, à cause du gavage et de l'aspiration de la salive. Actuel-

lement, on écarte cette complication avec l'injection intraveineuse de sucre au réveil et la succion. Nous avons aussi rencontré, en deux circonstances, l'œdème aigu du poumon consécutif à l'insuffisance cardiaque. Heureusement, tout est rentré dans l'ordre, grâce à l'application du traitement classique.

#### *Crises convulsives :*

Actuellement, on considère les crises convulsives, surtout tardives, comme des accidents à éviter, à cause des conséquences qu'elles entraînent. Sur nos 500 patients, 110 en ont présenté. Ces convulsions sont indépendantes de l'âge du malade, n'ont aucune relation avec la dose d'insuline injectée ni avec le taux de la glycémie ; elles sont imprévisibles, pouvant se manifester au début ou à la fin de traitement, dans les toutes premières ou dans les dernières heures d'un coma ; c'est pourquoi, il est impossible de les empêcher de survenir par une médication anticonvulsive. Elles amènent assez souvent des fractures vertébrales, car les patients ne sont pas protégés comme dans l'électrochoc. Ici, nous avons même rencontré une fracture isolée du trochiter chez un malade qui, au réveil d'une forte crise convulsive, s'est plaint d'une douleur vive au bras. Lorsque les convulsions se manifestent au début du coma, que la circulation générale demeure bonne, l'on continue le traitement. Si les convulsions se répètent, il faut faire cesser le coma, afin de prévenir un état de mal. Les convulsions tardives sont toujours dangereuses et le patient doit être réveillé immédiatement, afin d'éviter le collapsus, le coma prolongé. La plupart de nos malades qui firent un coma prolongé présentèrent antérieurement des crises convulsives tardives.

#### *Complications neurologiques :*

De nombreuses complications neurologiques ont été signalées, telles que des hémiparésies, des hémianopsies, manifestations qui, habituellement, rentrent dans l'ordre après quelque temps. Elles semblent sous la dépendance de troubles qui ne sont pas irréversibles. Certaines lésions furent parfois définitives. Nous avons rencontré un cas où, après un coma prolongé d'une durée de quarante-huit heures, la malade demeura



dans un état de négativisme avec des contractures généralisées, syndrome extrapyramidal se rapprochant de la dégénérescence hépato-lenticulaire décrite par Wilson. Habituellement, nous terminons le coma quand les patients présentent des spasmes toniques et cloniques qui durent plus d'une demi-heure.

*Complications mentales :*

L'on rapporte des exacerbations et des aggravations de psychoses en cours d'insulinothérapie. Dans certains cas, nous avons eu l'impression, sinon d'aggravation, du moins d'accélération de l'évolution de la démence précoce, certains patients se présentant après le traitement avec une désagrégation marquée comme celle que l'on rencontre après quelques années d'évolution. L'appréciation de ces observations est très subjective, car l'on voit des schizophrènes non traités évoluer de la même façon.

*Coma prolongé :*

C'est la complication la plus sérieuse. Sur près de 8,000 comas, nous l'avons rencontré 32 fois avec quatre décès. Cet état est souvent précédé de crises convulsives ; d'autres fois, rien ne le laisse prévoir. Les patients ne répondent pas à l'injection intraveineuse de glucose, mais ils continuent à sommeiller, la respiration est bruyante et le pouls rapide. Lorsqu'il s'avère réversible, c'est habituellement un coma tranquille, sans agitation inconsciente. Le taux de la glycémie ne peut servir de guide pour la thérapie et pour le pronostic, car il n'existe plus de relation, en ce moment, entre le sucre injecté et la glycémie. La plupart des patients décédés ont une glycémie normale. Sa durée varie de quelques heures à une semaine ; nous en avons rencontré un d'une durée de huit jours.

Durant ces comas, les malades requièrent une attention spéciale ; il faut éviter la déshydratation au moyen des solutés physiologiques, surveiller l'appareil circulatoire et pulmonaire et veiller aux émonctoires.

Lorsque le coma s'avère irréversible, la respiration devient très rapide et il s'installe une élévation thermique progressive ; nous avons rencontré jusqu'à 107 degrés. La sudation devient abondante et, la

plupart du temps, apparaissent des mouvements du type choréo-athétosique, des spasmes cloniques et toniques et de torsion. La mort survient en état de collapsus vasculaire après une durée variable de vingt-quatre heures à quatre ou cinq jours. Tel est le tableau d'ensemble présenté par les patients qui sont décédés.

De nombreuses thérapies ont été essayées que l'on avait basées sur des hypothèses pathogéniques dont la plupart ne sont pas prouvées. Ainsi, Godman, croyant à un déficit aigu de la cortico-surrénale, a proposé d'utiliser l'extrait du cortex. Georgi attribue le coma prolongé à un épuisement de la cellule nerveuse et à une incapacité d'utiliser le sucre, même quand la glycémie est normale. D'autres ont suggéré la vitamine B, le calcium, l'adrénaline. Cleckley et Templeton ont essayé l'acide nicotinique, croyant à une perturbation de l'oxydation. Wortis et Lambert utilisent une transfusion sanguine de 500 centimètres cubes. Toutes ces méthodes ont plus ou moins de valeur, sauf la transfusion sanguine qui nous a valu quelques succès.

Il semble que, en plus des troubles métaboliques et de la glycogénèse, il se produit des perturbations au niveau des centres nerveux. En effet, les symptômes observés, au cours du coma prolongé, laissent croire à des lésions diencéphaliques. On peut rattacher à des troubles siégeant au niveau de l'hypothalamus, l'hyperthermie, la tachycardie, la polypnée, de même que l'agitation, les spasmes toniques et cloniques, les spasmes de torsion, les mouvements choréo-athétosiques indiquent des phénomènes se passant au niveau des noyaux gris centraux, les corps striés, le noyau rouge, le corps de Luys. De plus, l'autopsie démontre, soit des lésions dégénératives, soit des hémorragies disséminées dans les noyaux gris centraux, l'hypothalamus et le cortex. Ces lésions et ces hémorragies seraient la conséquence de la production d'un œdème cérébral dont le mécanisme de production n'est pas clairement élucidé. Lafond a proposé l'injection de sulfate de magnésie glacé dans le but de combattre cet œdème et il rapporte de nombreux succès.

Quoi qu'il en soit, il semble que ce coma prolongé devient parfois irréversible, en raison de lésions anatomiques et que, alors, toute thérapeutique est vaine. Cependant, nous devons essayer tout ce qui est possible chez ces malades et nous appliquons le protocole thérapeutique



suivant : lorsqu'après la première injection de glucose, le patient ne s'éveille pas, nous injectons de nouveau jusqu'à 200 centimètres cubes de soluté glucose à 33 pour cent, tout en donnant les médications cardiaques et respiratoires, si cela est nécessaire. Après une heure, nous donnons du sulfate de magnésie que nous répétons au besoin ; si le coma continue, nous procédons à une transfusion de 500 centimètres cubes. Si tout échoue, il ne reste qu'à attendre en soutenant le cœur et la respiration. Lorsque la température s'élève et que de nombreux signes neurologiques se manifestent, le coma est souvent irréversible.

La pratique de l'insulinothérapie, près de 8,000 comas, nous a appris que ce traitement est préférable dans un milieu entraîné, que de nombreuses précautions doivent être prises, avant et pendant le traitement, et que, malgré tout, il se produit, quand même, certains accidents imprévisibles et irréversibles devant lesquels nous sommes impuissants.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BELLACK, Leopold, Dementia præcox.
2. BILLET, J., PAGIN, P., et LAFOND, R., Accidents et incidents de la cure de Sakel, *Archives méd.-psycho.*, janvier 1951.
3. CANTAROW, Clinical biochemistry.
4. CLECKLEY, H., et TEMPLETON, Prolonged coma in insulin therapy of psychoses, *Am. J. Psychiat.*, **97** : 844, 1941.
5. DELAY, J., Thérapeutiques biologiques en psychiatrie.
6. HENDERSON et GILLESPIE, Textbook of psychiatry.
7. KALINOWSKY, et HOCH, Shock treatments,
8. LESTER, D., Study of prolonged coma following insulin shock, *Am. J. Psychiat.*, **95** : 1083, 1939.
9. MALAMUD, N., Fatalities resulting from treatment with subschock doses of insulin, *American J. Psychiat.*, (novembre) 1948.
10. WORTHING, H. J., BIGELOW, N., BINZLEY et BRILL, The organization and administration of a state hospital insulin — metrazol — electric shock therapy unit, *Am J. Psychiat.*, **99** : 692, 1943.
11. WORTIS, J., et LAMBERT, R. H., Irreversible or hypoglycemic insulin coma : its causes and its response to blood transfusion, *Am. J. Psychiat.*, **96** : 335, 1939.

## LA VALEUR DES CURES INSULINIQUES \*

par

Laurent PATRY et Louis BOURGOIN

*Hôpital Saint-Michel-Archange*

---

En octobre 1947, nous avons publié un rapport préliminaire des résultats obtenus par l'insulinothérapie à l'hôpital Saint-Michel-Archange et à la Clinique Roy-Rousseau. Notre expérience se limitait alors à un nombre de cas relativement restreint et à peu près tous les malades soumis au traitement étaient des schizophrènes. On sait, d'ailleurs, que, selon Sakel, l'auteur de la cure qui porte son nom, c'est dans la schizophrénie que l'on obtient les meilleurs résultats et la principale indication du traitement se trouve dans cette affection.

Depuis notre première publication, nous avons poursuivi le traitement chez plusieurs autres malades souffrant d'affections diverses et dans un nombre de cas suffisant pour nous permettre de tirer des conclusions sur la valeur du traitement.

Le tableau ci-contre résume nos résultats.

Un nombre à peu près égal d'hommes et de femmes ont été soumis au traitement. Leur âge variait entre quinze et cinquante ans. Plus de la moitié ont fait vingt comas et plus. La plupart de nos malades

---

\* Présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 28 septembre 1951.



| MALADIES                          | GUÉRIS | AMÉ-<br>LIORÉS | STATION-<br>NAIRES | TOTAL |
|-----------------------------------|--------|----------------|--------------------|-------|
| Schizophrénie : { paranoïde.....  | 0      | 32             | 59                 | 91    |
| { autre forme.....                | 9      | 51             | 81                 | 141   |
| TOTAL.....                        | 9      | 83             | 140                | 232   |
| Psychose maniaque { mélancolie... | 18     | 4              | 5                  | 27    |
| dépressive..... { manie.....      | 18     | 4              | 4                  | 26    |
| { mixte.....                      | 7      | 2              | 8                  | 17    |
| TOTAL.....                        | 53     | 10             | 17                 | 70    |
| États dépressifs mineurs.....     | 9      | 2              | 0                  | 11    |
| États paranoïdes.....             | 0      | 5              | 6                  | 11    |
| Psychose toxi-infectieuse.....    | 0      | 1              | 1                  | 2     |
| Psychonévroses.....               | 0      | 5              | 12                 | 17    |

ont été choisis parmi ceux qui n'avaient pas répondu favorablement à la convulsivothérapie, soit dans notre hôpital, soit ailleurs.

Nous avons traité 232 schizophrènes, dont 91 étaient des paranoïdes. Nous n'avons obtenu que neuf guérisons cliniques (3.9 pour cent). Contrairement à l'opinion des pionniers de l'insulinothérapie voulant que ce soient les formes paranoïdes qui répondent le mieux au traitement, nous n'avons observé aucune guérison parmi nos schizophrènes paranoïdes. Environ le tiers de ces derniers ont cependant été améliorés à des degrés divers.

Dans deux de nos cas guéris, le diagnostic de schizophrénie n'était que probable et un troisième de ces cas a présenté une rechute, quelques mois après sa sortie, et a dû être interné de nouveau.

Parmi nos 83 schizophrènes améliorés, environ la moitié ont pu être mis en congé. Enfin, 140 schizophrènes n'ont aucunement bénéficié de la thérapeutique, soit 64.6 pour cent, et quelques-uns d'entre eux ont paru sombrer plus rapidement dans leur maladie, à l'occasion du traitement.

Comme le montre notre tableau, c'est dans la psychose maniaque dépressive et ses équivalents mineurs que nous avons observé les plus

beaux succès, alors que la majorité des auteurs croient à l'inefficacité du traitement dans ces affections. Il faut avouer ici que ces maladies, dont l'évolution est généralement cyclique, ont une tendance naturelle vers la guérison spontanée. Mais, pour la majorité de nos succès dans ces cas, nous préférons accorder le crédit à l'insulinothérapie plutôt qu'au caprice de la maladie.

Quant aux psychonévroses, aux états paranoïdes et aux psychoses toxi-infectieuses, nos résultats ont été relativement pauvres et nous sommes d'avis que l'insulinothérapie est à peu près sans effet dans ces affections.

Deux conditions sont généralement considérées comme essentielles pour que le traitement soit efficace : *premièrement*, un nombre suffisant de comas ; *deuxièmement*, un choix de malades dont le début des troubles est relativement récent. On estime que vingt comas au moins sont nécessaires et que, dans certains cas, il faut continuer le traitement jusqu'à cinquante ou soixante comas, avant d'obtenir des résultats satisfaisants. Aussi, le pronostic serait d'autant plus favorable que la maladie remonte à moins de six mois et deviendrait plutôt sombre quand la maladie évolue depuis trois ans et plus.

Nous devons reconnaître n'avoir pas toujours réalisé ces deux conditions. Nous tenons à souligner toutefois que les mêmes difficultés doivent se rencontrer partout où l'on fait de l'insulinothérapie. Pour ce qui concerne notamment la durée de la cure insulinique, il n'est pas facile de donner systématiquement un grand nombre de comas à tous les malades. On rencontre des difficultés de toutes sortes durant la poursuite du traitement et on est souvent forcé de l'interrompre prématurément. Des dangers sérieux peuvent survenir, absolument imprévisibles et malgré les plus grandes précautions. Nous ne sommes pas convaincus, d'ailleurs, qu'un très grand nombre de comas soit une condition nécessaire à la réussite du traitement. Certains de nos malades qui ont bénéficié de l'insulinothérapie n'avaient fait que quelques comas ; d'autres, au contraire, n'ont présenté aucun changement après une quarantaine de comas.

On dit aussi que ce sont les cas récents de schizophrénie qui ont le meilleur pronostic et, en particulier, les cas aigus. On comprend mieux



alors les résultats spectaculaires de certains auteurs. Mais il nous est permis de douter sérieusement du diagnostic de schizophrénie dans ces cas.

L'insulinothérapie a été l'objet d'un nombre énorme de publications depuis l'époque des premiers travaux de Sakel et il est à peu près impossible, aujourd'hui, de parcourir toute la littérature à ce sujet. Mais, tous les manuels de psychiatrie et, en général, les ouvrages récents qui ont étudié la question soulignent les divergences d'opinions quant à la valeur de l'insulinothérapie dans la schizophrénie.

Les premières publications furent très encourageantes. Celle de Dussik et Sakel, en 1936, rapportait des résultats de 104 cas de schizophrénie. La moitié de leurs malades présentaient leurs troubles depuis moins que six mois. Ces auteurs avaient obtenu des guérisons dans 88 pour cent de leurs cas récents et 47 pour cent dans les autres cas. L'année suivante, Muller prétendait également avoir observé des rémissions complètes dans 70 pour cent à 80 pour cent de ses cas de schizophrénie. Mais tous ces résultats ont été accueillis avec scepticisme et on a reproché aux rapporteurs d'avoir trop hâtivement posé le diagnostic de schizophrénie dans leurs cas récents et surtout dans les formes dites aiguës.

Quelques années plus tard, Ross et Malzberg publièrent des résultats beaucoup moins impressionnants. Leurs statistiques comprenaient 1,039 cas. Douze et neuf dixièmes pour cent étaient considérés comme cliniquement guéris, 27 pour cent très améliorés et 25.3 pour cent améliorés. Environ 60 pour cent de ces malades avaient pu être mis en congé, mais près des deux tiers d'entre eux ont dû être réadmis à l'hôpital, dans les douze mois qui ont suivi leur traitement.

Plus récemment, Gottlieb et Huston se sont montrés encore plus pessimistes. Ils ont rapporté les résultats de 198 cas de schizophrénie dont 66 traités à l'insuline et 132 par des méthodes conservatrices. Tous leurs cas avaient été soigneusement choisis. Les auteurs avaient pris la précaution d'utiliser des critères identiques dans le choix et l'observation des deux groupes de malades. La plupart de leurs malades ont été sous observation durant une période de quatre ans, à tous les six mois. Les résultats des deux groupes comparatifs ont été absolument super-

posables. Les conclusions de ces auteurs sont catégoriques : l'insulinothérapie n'a pas plus de valeur que les méthodes conservatrices dans les cas de schizophrénie.

D'autres auteurs ont aussi exprimé leurs désappointements. Henri Ey, Colomb et Bernard déplorent la pauvreté du traitement. Baruk, tout en reconnaissant l'action parfois bienfaisante de l'insuline dans la schizophrénie, lui refuse cependant toute valeur curative. Aussi, dans un récent ouvrage de Delay traitant des méthodes biologiques en psychiatrie, nous avons été étonnés de ne trouver aucun chapitre consacré à l'étude de l'insulinothérapie.

Il existe également deux autres formes d'insulinothérapie dont nous dirons quelques mots. Nous sommes d'avis que leur valeur est encore plus douteuse que celle de l'insulinothérapie classique, telle que préconisée par Sakel.

La première forme consiste à donner l'insuline à des doses sub-comateuses et ne diffère de la grande insulinothérapie que par l'absence de coma. Elle serait particulièrement indiquée dans les états anxieux. Nous l'avons fréquemment utilisée, surtout à la Clinique Roy-Rousseau. Nos résultats ont été décevants et nous n'avons pas jugé bon d'en établir des statistiques.

La deuxième forme d'insulinothérapie, due à Kraulis, consiste, au contraire, à provoquer des comas de longue durée, soit de douze à vingt-quatre heures. Plusieurs auteurs avaient observé qu'un certain nombre de malades soumis à la cure de Sakel s'étaient améliorés à la suite de comas prolongés accidentellement. Kraulis eut alors l'idée d'utiliser le coma prolongé comme thérapeutique. Il a prétendu avoir guéri près du tiers d'une série de 32 cas de schizophrénie. Wortis signala, par la suite, l'inconstance des résultats constatés par différents auteurs. Kant et Frostig s'opposent à l'utilisation du traitement dont le taux de mortalité est élevé et qui ne serait pas sans déterminer des lésions cérébrales importantes.

En résumé, nous sommes forcés d'admettre que l'insulinothérapie pratiquée dans nos Services ne nous a pas récompensés d'un haut pourcentage de guérisons dans nos cas de schizophrénie. Nous sommes même en droit de nous demander s'il y a eu guérison véritable dans ces cas.



Nous faisons cependant confiance à l'insulinothérapie dans les états dépressifs, à condition, toutefois, d'avoir préalablement tenté la convulsivothérapie.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BARBÉ, Précis de psychiatrie.
  2. BARUK, Précis de psychiatrie.
  3. BELLACK, Leopold, Dementia præcox, 1948.
  4. GOTTLIEB, Jacques S. et HOUSTON, Paul E., *Archives of Neurology & Psychiatry*, 1943, pp. 266.
  5. HENDERSON et GILLESPIE, Text-Book of Psychiatry, 7<sup>e</sup> édition, 1950.
  6. KALINOWSKI, Shock treatments and other somatic procedures in psychiatry, 1946.
-

# HISTOIRE DE LA MÉDECINE

---

## LES BAINS DE MER DANS L'ANTIQUITÉ

par

Dr Georges BARRAUD

*membre de la Société française d'Histoire de la médecine de Châtillon*

---

### Introduction

*Les sociétés savantes de la région de la Charente et du Poitou tenaient leur 5<sup>e</sup> congrès à La Rochelle les 21, 22 et 23 mai 1949. J'avais l'honneur d'y représenter l'université Laval et d'y lire un travail sur la Médecine française au Canada. Ces Sociétés groupent des sections diverses dont la Section médicale n'est pas la moindre ni la moins active.*

*Les Journées médicales de La Rochelle étaient présidées par le docteur Velluet, directeur de l'École de médecine de Poitiers.*

*La première journée fut dévolue à la climato-météoro-pathologie et des travaux forts intéressants furent présentés, notamment par les docteurs Robert et Jean-Claude Dubois. Ceux-ci dirigent à Saujon, à 60 kilomètres de La Rochelle, un centre de médecine psychosomatique et leurs observations concernant les influences météorologiques sur le système nerveux végétatif sont dignes de mention.*



La 2<sup>e</sup> journée avait au programme l'Histoire de la médecine. Les séances, que j'avais l'honneur de présider, se tenaient à l'Hôpital de la Marine de Rochefort, vieil édifice datant du XVIII<sup>e</sup> siècle et qui rappelle par plusieurs côtés notre ancien Hôpital de Marine, aujourd'hui l'Hôpital des Anciens Combattants.

Des travaux variés furent présentés en particulier par les docteurs Barraud, Wickersheimer, Grenoilleau et d'autres.

Les docteurs Barraud et Wickersheimer, deux historiens reconnus dont les publications sont déjà nombreuses, ont bien voulu accepter d'être membres honoraires de notre Société canadienne d'Histoire de la médecine.

Le docteur Georges Barraud, que je vous présenterai une prochaine fois, a bien voulu écrire pour notre Section historique, une série d'articles dont vous lirez le premier aujourd'hui.

Dr Sylvio LEBLOND.

---

« La mer guérit les maladies des hommes »  
(EURIPIDE).

« Pour me purifier, je commence par me baigner dans la mer ; et sept fois je plonge ma tête sous les flots ; ce nombre étant, selon le divin Pythagore, le plus convenable en matière de cérémonie religieuse. »

Ainsi s'exprime Apulée, et cette vertu purificatrice de l'eau de mer était admise par tous les habitants de l'Hellade, ainsi qu'on le constate dans les poèmes homériques.

Les Atrides se plongeaient dans l'onde amère dans un but de purification et Nausicaa jouait à la balle avec ses suivantes avant de se jeter dans les flots. Homère, d'ailleurs, a chanté l'utilité des bains contre les douleurs et les lassitudes.

De même qu'Europe et ses compagnes se baignaient dans les eaux de l'Amaurus, la belle Hélène nageait dans l'Eurotas, et les compagnons de Jason trouvaient Circé lavant sa tête d'eau froide. N'était-ce pas dans la mer Égée que résidait Neptune, frère de Zeus, et dont la sœur Téthys engendra les nymphes marines et les naïades ou nymphes d'eau douce honorées dans toute la Grèce et l'Italie au voisinage des sources.

Si Aristote, fils du médecin Nicomaque, élève de Platon, fût l'un des premiers à exalter la salubrité de l'air de la mer, Hipocrate, qui, pourtant, fût le père de la médecine naturiste, ne semble pas avoir beaucoup préconisé les bains de mer, alors qu'il recommandait les affusions et les humectations. Il faut arriver à l'un des médecins les plus célèbres de l'École des éclectiques, un certain Hérodote, qui a laissé un travail important sur les maladies de peau, pour trouver une esquisse de la physiopathologie des bains de mer. « Ces bains, dit-il, sont doués de propriétés médicamenteuses et ils sont utiles dans plusieurs maladies, car les malades y éprouvent des picotements dans la chair et leur peau y est en même temps irritée et resserrée, attendu que la sécheresse radicale de cette eau absorbe l'humidité superflue qui se forme dans les corps ; c'est pourquoi ils doivent être fortement attiédies afin que les malades puissent y séjourner longtemps, car une température qui dépasse le degré convenable est propre à abattre les forces. On aura recours à la natation dans cette eau pour obtenir les effets utiles dont nous avons parlé plus haut. Ces bains qui sont utiles en cas de fluxion aux articulations ou d'affections du tissu nerveux, ne conviennent pas dans les affections ou les ulcères de la vessie, ni en cas d'efflorescences qui se forment à la peau. Ce qu'il y a de mieux, c'est de prendre un bain ordinaire après celui d'eau de mer, et, si cela ne se peut pas, on fera du moins pour le remplacer, des affusions d'eau douce, car l'eau de mer qui reste sur la peau s'épaissit et s'oppose, en causant du malaise, à la transpiration qui se développerait. Ceux qui prennent les bains d'eau de mer à froid, aussi bien que ceux qui les prennent à chaud, doivent nager dans cette eau, après quoi on leur fait des onctions avec de l'huile et on leur gratte la peau avec des grattoirs pour enlever complètement l'humidité qui s'y est appliquée. » Ainsi certaines des contr'indications des bains froids sont-elles connues et posées judicieusement. Une ébauche de technique thalassothérapique apparaît dès cette époque lointaine.

Mais c'est Antyllus (330) qui est l'un des premiers à décrire les modalités de la vieille physiothérapie et en particulier de la thalassothérapie. Il précise les indications de la natation qui doit être très surveillée médicalement : « La natation ne convient que rarement et dans un nombre restreint de maladies chroniques. On n'y a recours



qu'en été ; elle peut amaigrir, favoriser la perspiration, renforcer, réchauffer, atténuer et donner la faculté de résister aux causes morbifiques. Si elle se fait dans la mer, elle convient aussi aux malades affectés d'éléphantiasis et à ceux qui ont des fluxions aux jambes ou à quelqu'autre partie du corps : elle est également favorable aux individus émaciés et à ceux qui ont de l'enflure à la suite d'une maladie. Mais la natation est nuisible à la tête, qu'elle se fasse dans la mer ou partout ailleurs. La natation dans l'eau douce produit les mêmes effets à un degré faible et peu intense ; voilà pourquoi il faut la défendre ordinairement, car elle est nuisible au tissu nerveux à cause du froid et de l'humidité qu'elle produit chez ceux qui restent longtemps dans l'eau . . . Que l'on nage dans la mer ou dans quelqu'autre eau, on doit toujours s'oindre modérément, réchauffer le corps par la friction et ensuite se précipiter dans l'eau. »

Tous les sports étaient recommandés par Antyllus depuis l'équitation, le saut, les haltères, les armes jusqu'à l'exercice de la pile (balle). Il préconisait les promenades sous les arbres par un ciel serein. La promenade du matin est un remède contre la constipation, alors que celle du soir favorise le sommeil. Il vantait surtout les promenades soit en litière, soit sur une chaise, soit en bateau à voiles ou à rames, car cette gestation avait pour effet d'augmenter la chaleur naturelle, d'empêcher la plénitude, de raffermir les chairs, d'activer les différentes fonctions, de chasser la torpeur et de calmer les perturbations du corps en donnant le sommeil aux agités et l'activité aux endormis. Enfin, il obtenait le développement de la cage thoracique par des exercices de la voix (vociférations) qui se pratiquaient le matin à jeun après avoir été à la selle et après une friction sèche et douce sur les parties inférieures du corps et un lavage de la face avec une éponge.

Mais c'est Agathius de Sparte qui, vivant sous Trajan (90), a le mieux décrit les bienfaits des bains de mer qu'il préférait nettement aux bains chauds. « Ceux qui prennent des bains froids même quand ils sont tout à fait vieux, ont le corps compact et ferme, présentent une couleur florissante et ont, en général, une apparence très virile et très robuste. Ils ont un appétit vigoureux et une digestion rapide ; chez eux, les opérations des sens et, pour le dire en un mot, toutes leurs fonc-

tions naturelles s'accomplissent en général avec précision. Ce qui est vrai des adultes, l'est tout autant des enfants et la balnéothérapie chaude, si elle a ses indications, ne remplace pas la pratique des bains en lames pour les tout jeunes sujets. « D'après ce qu'on m'apprend, dit Agathinus, les Barbares ont l'habitude de plonger fréquemment leurs petits enfants dans l'eau froide, tandis que nous macérons les nôtres par la répétition des bains chauds ; nous nous en rapportons en cela aux nourrices qui, se réjouissant de l'assoupissement qu'amène l'abattement des forces produit par le bain, croient qu'on a tout ce qu'on peut désirer d'elles, pourvu qu'elles ne soient pas trop souvent dérangées ; elles prétendent aussi que les enfants qui ne sont pas presque complètement cuits par l'emploi répété des bains chauds, dorment mal la nuit ; pour cette raison, j'habitue mon fils et un grand nombre appartenant à d'autres familles, à se contenter le plus souvent des onctions, et cette méthode me réussit à souhait . . . Pour moi, je suis d'avis que le *bain froid n'a rien de contraire aux enfants qui ont dépassé la première période de l'enfance*, attendu qu'ils ne sont pas d'une nature particulière et qu'ils n'ont pas de répulsion non plus pour les autres choses utiles, car on fait beaucoup de ces histoires-là. » Ainsi, ce puériculteur était un fervent de l'hydrothérapie marine froide et peut être considéré comme un précurseur au point de vue des cures marines infantiles.

Il considérait d'autre part que, pour la pratique des bains de lames « on peut généralement, sans inconvénient, se livrer pour la première fois à cette habitude en quelque saison que ce soit ; on pourra donc commencer les bains froids en tout temps, sans qu'il en résulte aucun effet nuisible. Si, cependant, il faut admettre quelque différence, je préférerais le printemps à toute autre saison. »

Pour ce qui est de l'heure favorable au bain de mer, Agathinus estime qu'il ne faut le prendre « ni avant l'heure habituelle du déjeuner, si cela est possible, ni beaucoup après, car ni l'une ni l'autre de ces deux époques du jour ne conviennent. On se déshabille, si la saison le permet, au soleil, ou du moins, toujours dans un endroit à l'abri du vent. Souvent si on a affaire à des individus sensibles au froid, lorsqu'ils se déshabillent, il faudra quand ils ont encore leurs vêtements sur le corps, leur donner du mouvement soit à l'aide d'une promenade plus ou moins forte



dans laquelle on aura soin de leur faire tendre assez vigoureusement le jarret, soit à l'aide de la course. » Alors on devra tantôt procéder à des frictions rudes à main nue ou avec des linges rudes tantôt faire des onctions avec un peu d'huile pour réchauffer le corps en vue du bain froid. L'Entrée dans l'eau froide doit se faire sans hésiter et tout d'un coup, ou ce qui est plus facile à supporter, on se fera des affusions avec cette eau-là qui, si nous avons la faculté de choisir nous-mêmes, ne devra être ni glaciale ni trop peu froide, » mais on doit préférer l'entrée dans le bain aux affusions. On devra faire des efforts en nageant ou de quelque autre façon que ce soit, afin de pouvoir demeurer longtemps dans l'eau. Cependant, on ne prolongera pas le bain jusqu'au point de sentir de nouveau le besoin d'huile ou de frictions. Alors, on se fera faire des affusions avec plusieurs seaux d'eau, ce qui sert en outre à prévenir les sensations désagréables, puis on aura recours à des frictions modérées. Seulement on aura soin de ne pas détruire par ces frictions le resserrement que le corps a éprouvé à la fin du bain. Après cela on se rougira le corps en le râclant fortement avec des strigiles qui ne devraient pas être trop dures ; de cette façon on renforce et on lisse la surface du corps. » Que peut-on ajouter vraiment à cette description magistrale de la technique du bain de lames ? Il semble que, dès ce moment, la thalassothérapie était complètement et définitivement codifiée.<sup>1</sup>

Quant à la question de la digestion susceptible de déterminer une congestion mortelle après le bain, le thalassothérapeute de Trajan déclarait déjà que « si, par hasard, on a déjà mangé, ce n'est pas une raison pour s'abstenir du bain froid... Quant à moi, ajoute-t-il, j'ai l'habitude d'entrer souvent dans l'eau froide même après le dîner, quand la chaleur m'empêche de dormir, et il est vraiment étonnant combien après cela, je passe agréablement la nuit. »

Tandis que Agathinus préférait les bains froids d'eau de mer, Galien préconisait plutôt les bains d'eau douce. D'autre part, il était opposé à la thalassothérapie des jeunes sujets au-dessous de 14 ans, sous le prétexte qu'ils entravaient la croissance. La seule remarque judicieuse que le médecin de Pergame fit au sujet des bains de lames, c'est la constatation du critérium de durée du bain froid. « Le temps qu'il faudra

---

1. G. BARRAUD, « Nos enfants à la mer », *Expansion scientifique française*, 1917.

rester dans l'eau se déduit, d'après lui, de l'expérience journalière ; en effet, si, après être sorti du bain, le jeune homme prend rapidement par l'effet des frictions, une bonne couleur, il y est resté pendant un espace de temps convenable. Au contraire, s'il se réchauffe difficilement, s'il reste longtemps pâle, il a fait un usage trop prolongé de l'eau froide. »

Le plus grand médecin de la Rome antique, dont l'œuvre a été écrite sous le règne de Tibère entre les années 25 et 35 après Jésus-Christ, Celse, a traité très minutieusement de la climatothérapie, de la diététique, de la gymnastique et de l'hydrothérapie proprement dite. Il s'est contenté de recommander « dans toutes sortes de toux, de voyager, de faire de longues navigations, d'habiter les bords de la mer, de nager » ainsi que de recommander la lecture à haute voix, pour développer la poitrine. Certes, il a esquissé l'étude de l'action physiopathologique des vents et recommandé aux phtisiques le changement de climat en passant d'Italie à Alexandrie, mais il n'a jamais donné aucun détail sur la technique des bains de lames comme Agathinus qui est, en réalité, le grand précurseur des thalassothérapeutes modernes.

Reconnaissons en toute modestie que la technique des bains de lames n'a que peu varié depuis ce temps lointain. Les résultats obtenus par l'emploi judicieux des bains de mer froids constituent toujours un précieux encouragement pour les médecins des plages sans qu'ils arrivent d'ailleurs à expliquer complètement les mystérieux secrets des cures marines qu'ils pratiquent avec succès. <sup>2</sup>

C'est pourquoi, ainsi que le disait Celse en parlant de ses prédécesseurs, « ils soutiennent que la recherche des causes obscures et des actions naturelles est tout à fait superflue parce que la nature est incompréhensible... Pour eux, la médecine doit être rationnelle et s'inspirer non de la méditation de l'homme de l'art, mais de la pratique de cet art. »

---

2. G. BARRAUD, « Action physiologique et thérapeutique des bains de mer », *le Progrès médical*, (19 août) 1933.



# MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

---

## INFLUENCE DE L'ACIDE ASCORBIQUE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE EN FONCTION DU CORTEX SURRÉNALIEN \*

par

Olivier HÉROUX

*bachelier ès arts et bachelier ès sciences appliquées de l'Université Laval*

---

### Première partie

#### LE PROBLÈME

(revue)

#### POSITION DU PROBLÈME

Au cours de travaux antérieurs poursuivis au laboratoire où nous travaillions, il fut démontré pour la première fois, qu'une substance autre qu'une hormone corticale, la vitamine C, pouvait augmenter la résistance des animaux au froid tout en empêchant plusieurs des manifestations habituelles de l'état de choc, entre autres l'hypertrophie de la surrénale et certains phénomènes physiologiques normalement associés à cette hypertrophie.

---

\* Thèse présentée à l'École des gradués de l'université Laval pour obtenir le grade de docteur ès sciences biologiques.

Un de ces phénomènes, l'hypotension, fit l'objet de nos premières recherches. C'est alors que débuta notre étude de l'effet de l'acide ascorbique sur la pression artérielle en fonction des surrénales.

Avant de faire l'exposé de notre travail expérimental, nous passerons en revue les principaux travaux qui nous ont permis d'édifier nos hypothèses de travail.

## I

### RELATION ENTRE LES SURRÉNALES ET LA PRESSION ARTÉRIELLE

L'organisme possède plusieurs organes qui lui permettent de se maintenir en équilibre dans un milieu à évolution rapide. Depuis quelques années, on sait que le cortex de la surrénale, par son action sur les différents métabolismes, occupe une position clef dans le maintien de cet équilibre.

Une des réactions les plus importantes qui assurent l'homéostasie physiologique est celle de l'ajustement normal de la pression artérielle. A ce point de vue encore, l'action régulatrice du cortex surrénalien apparaît de plus en plus évidente et on peut accumuler de nombreuses observations qui le démontrent.

#### A. INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE ET HYPOTENSION :

La littérature scientifique rapporte un grand nombre de cas d'insuffisances surrénaliennes accompagnées d'hypotension ; en clinique, chez les addisoniens, l'hypotension est habituelle (175) ; expérimentalement chez l'animal surrénalectomisé, on note toujours une baisse anormale de la pression artérielle ; on sait enfin que tous les états de choc, qui affectent ordinairement la surrénale, s'accompagnent d'hypotension.

#### B. HYPERFONCTIONNEMENT DES SURRÉNALES ET HYPERTENSION :

Les observations cliniques ont été les premières à indiquer une corrélation entre l'hypertrophie des surrénales et l'hypertension.

Plusieurs observateurs ont remarqué, d'une part, une hypertrophie surrénalienne chez les hypertendus (152, 161 et 174) et, d'autre part, de l'hypertension dans la plupart des cas de surrénales hyperplasiques,



adénomateuses ou carcinomateuses (15, 51, 74, 88, 92, 93, 96, 106, 118, 127, 129, 152, 153, 157, 174, 190 et 201). Le cas particulier du syndrome de Cushing (basophilisme de la pituitaire) est bien connu sous ce rapport (26). Il est intéressant de noter ici, en se souvenant que le cortex surrénalien est une glande cible du lobe antérieur de l'hypophyse, que l'hypertension accompagne habituellement l'hypersécrétion de l'hypophyse tandis que l'hypotension peut être observée dans certains cas d'hypofonctionnement de cette même glande (42).

De plus, au cours d'observations expérimentales, Selye (170) observe une hypertrophie des surrénales chez des rats rendus hypertendus par néphrectomie unilatérale et exposition au froid ; on a aussi noté des modifications biochimiques impliquant indirectement les surrénales dans la maladie hypertensive, et Dontigny (36), dans une revue détaillée, rapporte les constatations suivantes :

a) En 1910, Neubauer (126) a montré, chez les hypertendus : une hyperglycémie habituellement sans glucosurie. Depuis, d'autres chercheurs ont confirmé cette observation (24 et 206). Cette hyperglycémie laisse supposer une hyperproduction de glucocorticoïdes.

b) En 1940, Weil et Browne (200) ont trouvé une augmentation dans l'excrétion urinaire de la cortine chez les patients souffrant d'hypertension, du syndrome de Cushing ou du syndrome adrénogénital et noté son absence dans l'urine normale. Selye observe la même chose en 1947 (172). Bruger (22), Jayle (90) et, récemment, Deltour (34) ont trouvé, pour leur part, une diminution dans l'élimination des androgènes corticosurrénaux (17-cétostéroïdes) dans la plupart des cas d'hypertension, chez l'homme comme chez l'animal. Selye (173) pense que cette diminution est due à ce que l'activité de la cortico-surrénale est orientée presque uniquement vers l'élaboration des corticoïdes.

c) Deux des grands symptômes d'un hyperfonctionnement du cortex de la surrénale ou plus précisément d'une hypersécrétion de minéralocorticoïdes sont une baisse du potassium et une augmentation du sodium dans le sang. Or, Wissalow et Thompson (207) ont observé chez les hypertendus une kaliémie beaucoup plus basse que chez les sujets normaux. Et Selye (169) en 1947 a montré que chez les hypertendus, le rapport Na/Cl augmente d'une façon significative.

C. INFLUENCE DES HORMONES CORTICOTROPES ET SURRÉNALIENNES SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE :

On a aussi fait de nombreuses expériences afin d'établir une relation directe de cause à effet entre les hormones corticales de la surrénale et la pression artérielle. Dans ce but on a injecté, à des animaux intacts ou privés de leurs surrénales, des hormones hypophysaires à action corticotrope, des extraits ou des hormones purifiées du cortex surrénalien et on a observé l'effet de ce traitement sur la pression artérielle.

a) *Injection d'hormones corticotropes :*

Selye (172), par injection d'un extrait pituitaire, obtint de l'hypertension en même temps qu'un hyperfonctionnement des surrénales.

Anderson, Page et Ogden (5) ont prouvé qu'après avoir abaissé la pression par hypophysectomie chez les rats rendus hypertendus (par ligature partielle de l'artère rénale gauche) il suffisait d'injecter l'hormone adrénocorticotrope pour relever la pression à sa valeur initiale.

Handler (81) démontrait la même chose dernièrement en observant que l'administration d'hormone adrénocorticotrope (A.C.T.H.) élève la pression des animaux hypertendus dont la pression avait préalablement été ramenée à la normale par une diète pauvre en protéines. Ses travaux (82) suggèrent même qu'une telle diète réussit à diminuer l'hypertension rénale en bloquant la synthèse de l'A.C.T.H.

Récemment quelques observations de Perera (138) et de Selye (178) ont laissé entendre que l'A.C.T.H. élevait la pression chez l'homme. Mais dans un travail publié cette année, Selye (177) attribue à la somatrophine hypophysaire (hormone de croissance) plutôt qu'à l'A.C.T.H. (hormone glucocorticotrophique) l'effet hypertensif que peut avoir l'extrait pituitaire ; à son avis la somatrophine hypophysaire stimule le cortex surrénalien à produire des substances minéralocorticoïdes telles que la D.C.A. (171).

Mais le même auteur (176) a aussi trouvé que la surrénalectomie, chez des rats traités simultanément à la L.A.P. (*lyophilised anterior pituitary*) et à la cortisone, prévient les effets cardiovasculaires rénaux mais non l'hypertension. La L.A.P. ne cause donc pas ici l'hypertension en provoquant une plus grande production de D.C.A. par la surrénale.



Deane et Masson (30) obtiennent le même résultat chez des rats recevant du NaCl à 1% comme boisson et traités par des injections de poudre de la pituitaire antérieure. Cette hormone stimule la zone fasciculée mais non la zone glomérulée de la surrénale et pourtant il y a apparition d'hypertension. Cette hypertension ne peut donc pas être attribuée à une surproduction de minéralocorticoïdes, qui sont, comme on le sait, sécrétés dans la zone glomérulée.

*b) Injections d'extraits corticaux :*

En 1937, Hoskins et Fierman (84) remarquèrent qu'un extrait glycéro-cériné du cortex surrénalien provoquait parfois des phénomènes hypertensifs chez l'homme. Mais en 1941, Swingle, Parkins et Remington (186) n'obtiennent, avec des extraits corticaux, aucune variation de la pression chez les chiens normaux ou surrénalectomisés. De même en 1946, Knowlton (94) observe qu'à la dose employée, leurs extraits corticaux ne réussissent pas à produire de l'hypertension chez des rats normaux ou néphritiques. Cependant Perera (138) a trouvé que l'injection d'extraits corticaux à des hypertendus essentiels baisse leur pression.

*c) Injections de désoxycorticostérone :*

1. *Chez l'être normal.* L'injection de D.C.A. produit de l'hypertension chez l'homme (140 et 158). Plusieurs auteurs ont obtenu le même phénomène chez le rat (20, 58, 78, 179, 180 et 181) et le chien (149 et 154).

2. *Chez l'animal surrénalectomisé.* La surrénalectomie provoque une hypotension, mais l'injection de D.C.A. à des chiens et des rats surrénalectomisés ramène la pression à son niveau normal (99 et 186).

3. *Chez l'addisonien.* L'injection de D.C.A. à des patients souffrant de la maladie d'Addison ramène leur pression sanguine à la normale (13, 45, 184 et 193). Lœb et ses collaborateurs (111) rapportent même deux cas de maladie d'Addison où l'administration de D.C.A. a provoqué de l'hypertension. Plusieurs auteurs ont, par la suite, confirmé ce phénomène (41, 62, 110 et 192). Perera (67) eut même l'occasion de rencontrer un cas d'hypertension essentielle chez un patient qui, par la suite, a développé une maladie d'Addison. Sa pression alors baissa en bas de la normale. L'administration de D.C.A. provoqua de nouveau l'hypertension.

d) *Injections de cortisone :*

Récemment Friedman, (57) a démontré que si l'on injectait d'assez fortes doses de cortisone à des animaux traités en même temps par de la D.C.A., l'action hypertensive de cette dernière substance était inhibée, tandis que l'administration du composé S (17 hydroxy-11 désoxycorticostérone) n'a aucun effet inhibiteur (Masson, 114). Perera (138 et 139) et Pines (144) soulignent que chez des patients hypertendus, la pression artérielle diminue après l'injection de cortisone ou d'extraits corticaux.

Tout dernièrement Wilkins et ses collaborateurs (203), en étudiant l'effet de la cortisone chez des patients souffrant d'hyperplasie surrénalienne congénitale, entraînant un pseudohermaphrodisme chez la femme et une macrogénétosomie précoce chez l'homme, ont découvert que chez un de ces patients l'hypertension dont il souffrait disparut à la suite de ce traitement. Ces auteurs suggèrent que l'hypertension dans ce cas pouvait être due à la sécrétion surrénalienne d'hormones anormales, sécrétion que la cortisone aurait inhibée.

e) *Antagonisme entre les minéralo- et les glucocorticoïdes :*

Friedman (57) a démontré que l'élévation de pression qui suit ordinairement l'administration de D.C.A. (minéralocorticoïde) n'apparaît pas en présence d'un glucocorticoïde du type de la cortisone. Perera (138) et Pines (144) soulignent que, chez des patients hypertendus, la pression artérielle diminue après l'injection de cortisone ou d'extraits corticaux. Swingle (186), Green (75) et Friedman (54) constatent que l'élévation de pression provoquée par l'administration de D.C.A. est plus élevée chez les animaux surrénalectomisés que chez les normaux. Tous ces résultats suggèrent fortement que les surrénales produisent normalement deux facteurs à action antagoniste sur la pression artérielle. Cette différence d'action entre les deux types d'hormones corticales expliquerait pourquoi les chercheurs cités précédemment ont obtenu des résultats contradictoires avec les extraits totaux de la surrénale.

*Résumé.* Les travaux précédents peuvent se résumer ainsi : 1° quand la sécrétion surrénalienne est insuffisante (maladie d'Addison, état de choc, surrénalectomie) la pression artérielle baisse ; 2° quand, par contre elle est excessive (surrénales hyperplasiques, syndrome de



Cushing, *stress* prolongé) la pression artérielle monte ; 3° par stimulation expérimentale du cortex au moyen d'hormones corticotropes ou par administration d'hormones corticales, on a réussi à modifier la pression artérielle.

#### D. ROLE DES SURRÉNALES DANS L'HYPERTENSION RÉNALE EXPÉRIMENTALE :

Les preuves apportées précédemment suggèrent fortement l'intervention du cortex de la surrénale dans le mécanisme humoral régulateur de la pression artérielle.

Au cours des travaux sur l'hypertension rénale expérimentale des preuves additionnelles de cette intervention ont été apportées.

##### a) *Théorie de l'hypertension rénale expérimentale :*

Avant d'attaquer ce sujet nous rappellerons brièvement la théorie émise par H. Goldblatt pour expliquer l'hypertension rénale expérimentale.

L'hypertrophie du ventricule gauche du cœur, l'augmentation du volume sanguin et l'augmentation de la viscosité du sang furent rapidement éliminés comme cause primaire de l'hypertension rénale expérimentale. La seule cause reconnue aujourd'hui est la résistance accrue du système vasculaire périphérique qui s'expliquerait, d'après Goldblatt par un vasospasme périphérique occasionné par un mécanisme humoral.

Goldblatt, par son travail original sur la constriction partielle de l'artère rénale (71), et par plusieurs autres travaux subséquents, a prouvé que ce mécanisme humoral était d'origine rénale.

Ce mécanisme est aujourd'hui bien connu. On peut le trouver exposé dans plusieurs excellentes revues (18, 47, 68, 72 et 131).

En résumé, il se traduit de la façon suivante : la rénine, une enzyme élaborée dans le rein, passe dans la circulation par la veine rénale et agit sur l'hypertensinogène (pré-hypertensine, *renin-substrate*), une  $\alpha_2$  globuline (145) circulant dans le sang (produite par le foie) (18, 37 et 135) pour former l'hypertensine (angiotonine) (17 et 96), un polypeptide qui représente la substance active vaso-constrictive et qui peut être inactivé par un enzyme que l'on trouve dans le sang et les extraits de plusieurs organes : l'hypertensinase (angiotonase 44 et 134).

*b) Effet de la surrénalectomie :*

Dès les premiers travaux sur l'hypertension expérimentale, on contrôla l'influence des différentes glandes endocrines. La thyroïdectomie, la gonadectomie et la pancréatectomie n'eurent aucun effet dans la prévention ou l'abaissement de l'hypertension rénale expérimentale chez le chien. Mais, par contre, on démontra que la seule glande endocrine capable de jouer un rôle, même si ce rôle était secondaire, est la surrénale, et plus précisément la zone corticale, la médullaire ne jouant aucun rôle (Goldblatt 1934), (71).

D'après Goldblatt (67), chez des chiens surrénalectomisés, la constriction partielle des artères rénales ne produit pas d'hypertension.

De plus, si l'hypertension existe préalablement, une surrénalectomie totale amène une chute de pression tandis qu'une surrénalectomie partielle ne le fait pas.

Finalement le même auteur a montré que chez des chiens surrénalectomisés, l'injection d'un extrait cortical total provoquait une légère élévation de la pression, si l'on pratiquait la constriction partielle des artères rénales.

Les mêmes résultats ont été obtenus chez le rat par Diaz et Levy (35), Dell'Oro (32 et 33), Caudino (61) et Braun-Menéndez et Foglia (19). Ces derniers ont aussi remarqué que chez le rat hypertendu, surrénalectomisé, l'administration de D.C.A. provoquait de nouveau l'hypertension.

Anderson (5 et 128) obtint les mêmes résultats par hypophysectomie chez des rats hypertendus. Après avoir provoqué une chute de la pression par hypophysectomie, il provoquait de nouveau un état d'hypertension par administration d'hormone adrénocorticotrope.

Deux groupes de chercheurs (27, 71, 85 et 105) ont montré que le changement le plus significatif observé après surrénalectomie totale est la diminution d'hypertensinogène dans le sang. Un traitement avec des extraits corticaux ramène la quantité d'hypertensinogène à son niveau normal chez les animaux surrénalectomisés.

Ce phénomène a été étudié de plus près par Gaudino (61) chez le rat. Il a trouvé que la surrénalectomie chez le rat normal était suivie d'une diminution d'hypertensinogène et d'une diminution parallèle dans la



pression artérielle. Et si, à ce moment, les reins sont enlevés, la quantité d'hypertensinogène augmente lentement sans atteindre le niveau trouvé chez les rats néphrectomisés mais possédant leurs surrénales.

Cette dernière découverte a permis de comprendre un peu mieux comment les surrénales pouvaient intervenir dans le mécanisme humoral d'origine rénale responsable de l'hypertension.

A ce fait qu'une surrénalectomie totale s'accompagne d'une baisse de l'hypertensinogène du sang, il est intéressant de rattacher l'observation de Huidobro et de Braun-Menéndez (89) qu'une baisse profonde de la pression artérielle par hémorragie (4% du poids du corps) ou par choc provoque une libération de rénine par le rein intact du chien normal anesthésié au nembutal. On peut aussi rattacher l'observation de Sapirstein, Southard et Ogden (160), à avoir que l'injection d'une préparation d'hypertensinogène restore la pression à son niveau normal chez le chien rendu hypotendu par hémorragie.

*c) Effet de la D.C.A. :*

Les surrénales dans l'hypertension rénale expérimentale n'agiraient pas seulement sur la production d'hypertensinogène mais aussi sur celle de la rénine.

Guillemin et Selye (80) ont en effet récemment démontré que l'effet hypertensif de la D.C.A. était dû à ce que cette hormone inhibait la destruction de la rénine par le rein. Vanden-Bossche (196) apporta une confirmation à cette conclusion en pratiquant une néphrectomie bilatérale qui prévenait l'hypertension provoquée par l'administration de fortes doses de D.C.A.

Ces deux observations expliquent davantage comment les hormones corticales de la surrénale interviennent dans l'hypertension rénale expérimentale.

*d) Effet de l'A.C.T.H. et de la cortisone :*

N'ayant obtenu qu'une baisse de pression très légère à la suite de l'administration quotidienne d'A.C.T.H. ou de cortisone chez des animaux souffrant d'hypertension rénale expérimentale, Grollman (79) prétend

que l'hypertension ne peut être causée par un déséquilibre fonctionnel surrénalien ou hypophysaire apparaissant à la suite d'un stress.

*Résumé.* La présence des surrénales est requise et semble indispensable à l'établissement et au maintien de l'hypertension rénale expérimentale.

Le rôle du cortex surrénalien dans cette maladie semble être de contrôler la production d'hypertensinogène et de la rénine.

#### E. RÔLE DES SURRÉNALES DANS L'HYPERTENSION ESSENTIELLE:

##### *a) Hypertension essentielle et hypertension rénale expérimentale :*

Dès ses premiers travaux sur l'élévation de la pression, Goldblatt prétendit avoir reproduit chez l'animal l'hypertension essentielle humaine. Plusieurs chercheurs après lui appuyèrent sa théorie (10, 46 et 122).

« L'existence de plusieurs similitudes entre deux procédés ou entre deux substances ne prouve pas nécessairement leur identité, mais je crois, avec Braun-Menéndez et ses collaborateurs (18) que l'hypertension rénale expérimentale reproduit fidèlement, sous bien des rapports, l'hypertension essentielle humaine et que, pour le présent du moins, il est bon d'entretenir l'idée que l'hypertension essentielle chez l'homme peut être d'origine rénale. » (Goldblatt).

Parmi ces similitudes, dont parle Goldblatt, nous allons retenir les plus importantes : *a)* la puissance du cœur est augmentée mais non son rythme ou sa décharge ; le volume, la viscosité et le flot périphérique du sang de même que la pression veineuse ne changent pas ; *b)* on y voit une même hypertrophie du ventricule gauche et des artères et les mêmes lésions vasculaires au cours de la phase maligne ; *c)* la réponse à une grande variété de médicaments est la même ; la fréquente chute de pression au cours de la grossesse chez les patientes hypertendues se reproduit chez les animaux gravides souffrant d'hypertension rénale expérimentale ; *d)* enfin, dans les deux cas encore, contrairement à la surrénalectomie, la thyroïdectomie n'a aucun effet sur l'hypertension (31, 68 et 76).

Concluons donc avec Goldblatt que toutes ces similitudes entre l'hypertension essentielle humaine associée à une maladie vasculaire rénale expérimentale suggèrent fortement sans le prouver que l'hypertension essentielle est aussi d'origine rénale.



*b) Rôle du cortex surrénalien dans l'hypertension essentielle :*

Si l'hypertension expérimentale doit s'identifier à l'hypertension essentielle, on devrait pouvoir observer plusieurs indices de l'intervention du cortex de la surrénale chez les humains comme chez les animaux.

Effectivement Sapeika (159) rapporte plusieurs cas d'hypertendus ayant une hyperplasie du cortex de la surrénale. Laragh (98) pour sa part, rapporte les cas de plusieurs sujets hypertendus chez lesquels l'injection d'insuline ou d'épinéphrine provoque une éosinopénie exagérée, signe d'une hyperactivité du cortex surrénalien. Quelques chercheurs, dont Thompsett (191) et F. Selye (169) ont observé une plus grande excrétion urinaire de stéroïdes chez quelques-uns de leurs sujets hypertendus ; à ce sujet rappelons ici les observations de Bruger (22), Jayle (90) et Kologlu (34) que nous avons rapportées précédemment : ces chercheurs ont trouvé une diminution dans l'élimination urinaire des androgènes cortico-surrénaux (17-cétostéroïdes) dans la plupart des cas d'hypertension essentielle. On sait ce que pense Selye (173) à ce sujet ; d'après lui cette diminution serait due à ce que l'activité de la cortico-surrénale est orientée dans la maladie hypertensive, presque uniquement vers l'élaboration des corticoïdes.

Fisher (48), pour sa part, a remarqué une augmentation significative des lipides du cortex surrénalien autant dans les cas d'hypertension essentielle que rénale.

Enfin chez des sujets hypertendus, la surrénalectomie totale ramène la pression artérielle à un niveau normal (31, 67 et 76).

Mais, par ailleurs, il arrive de rencontrer des hypertendus chez qui on observe plutôt des indices d'une sécrétion normale et même d'une hypo-sécrétion du cortex ; ainsi, on a trouvé une concentration élevée en cholestérol surrénalien chez les hypertendus (2 et 155) ce qui indique un état d'inactivité relative des surrénales, et chez d'autres patients on a observé un taux normal du sodium dans le sérum, ce qui n'est pas en faveur d'une sécrétion surrénalienne excessive d'hormones minéralo-corticoïdes.

En somme il n'existe pas de preuves convaincantes que la surrénale corticale est directement responsable de l'hypertension essentielle mais tout de même on admet que le cortex joue le même rôle essentiel dans

l'hypertension humaine que dans l'hypertension rénale expérimentale (67 et 132).

*Résumé.* Plusieurs chercheurs dont Shorr (182), Sayers (162), Sapeika (158) et Perera (141) en sont venus à la même conclusion : le cortex surrénalien est essentiel au maintien de l'hypertension mais il n'en est pas la cause première, son rôle n'est que secondaire ; il peut être requis pour le maintien du tonus vasculaire, la production rénale de V.E.M. (substance vasopressive) (208 et 210) et de rénine (80), ou, enfin, la production d'hypertensinogène par le foie (61 et 86).

En l'absence de preuves bien définies dans le cas de l'hypertension essentielle, on peut émettre l'hypothèse suivante, comme le suggère Sayers (162) : les tissus artériolaires de sujets hypertendus peuvent être hypersensibles aux hormones corticales et se contracter anormalement même en présence de quantités normales d'hormones corticales.

Mais on peut aussi penser à une autre hypothèse aussi attrayante : dans la maladie hypertensive, la sécrétion hormonale du cortex surrénalien peut être déséquilibrée : les glucocorticoïdes pourraient être sécrétés en quantité insuffisante pour contrebalancer l'effet presseur des minéralocorticoïdes dont la sécrétion demeurerait normale. Les expériences de Farnsworth (43) suggèrent fortement cette hypothèse ; celui-ci a en effet trouvé que l'hypertension, associée à la phase active de la glomérulonéphrite, peut être favorablement modifiée et même disparaître par l'activation du cortex surrénalien par l'A.C.T.H.

## II

### INFLUENCE DE L'ACIDE ASCORBIQUE SUR L'ACTIVITÉ DES SURRÉNALES

Dès 1928, Szent-Gyorgii observait que les surrénales contenaient de très grandes quantités d'acide ascorbique (187).

Ces dernières années, un critère courant pour juger de l'activité du cortex de la surrénale a été sa concentration en acide ascorbique. En général une plus grande activité du cortex surrénalien s'accompagne d'une chute de sa concentration en acide ascorbique. L'administration d'hor-



l'hormone adrénocorticotrope fait rapidement disparaître l'acide ascorbique des surrénales chez le rat et le cobaye (162 et 164), et le même résultat s'obtient avec un très grand nombre d'agents endommageants capables de provoquer un choc. Sayers (163) a fait une revue très complète de tous ces résultats.

Chez l'homme, à la suite de brûlures ou de fractures (6, 9 et 113), conditions généralement associées à une activité accrue du cortex de la surrénale, on note une augmentation marquée dans le degré d'utilisation (ou de destruction) de l'acide ascorbique.

D'autres faits expérimentaux ont, de plus, indiqué que la carence en acide ascorbique réduit l'activité surrénalienne et qu'un excès de vitamine l'accroît. Nous en citons quelques-uns des plus démonstratifs.

#### A. SCORBUT ET SURRÉNALES :

Dès 1933, Lockwood et Hartman (108 et 109) furent impressionnés par la similitude des symptômes du scorbut d'une part et d'une insuffisance surrénalienne d'autre part. Ces chercheurs ont même observé que des extraits corticaux retardaient l'apparition des signes du scorbut et réduisaient la perte de poids.

Après que Giroud (63, 64, 65 et 66) eût démontré l'absence d'hormones corticales chez les scorbutiques, Ratsimananga (148) observa au cours de l'avitaminose C, une série de modifications : chute du glyco-gène, œdèmes, diminution de l'activité musculaire et de la résistance qu'il croit pouvoir attribuer à une déficience surrénalienne ; la prolongation de la survie de ses cobayes scorbutiques par la cortine lui confirme par ailleurs son hypothèse. Récemment, le même auteur (146) apportait une preuve plus directe de cette déficience surrénalienne au cours du scorbut en constatant une baisse des 11 corticostéroïdes dans la surrénale chez des animaux carencés en vitamine C.

Comme chez l'animal surrénalectomisé, le cobaye scorbutique est hypersensible au *stress* (136) et a une résistance naturelle très réduite aux infections (142 et 143).

Il faut aussi noter le fait que le scorbut s'accompagne toujours d'une hypertrophie des surrénales (11, 97, 116, 120 et 121), signe d'une déficience du cortex.

Masson et ses collaborateurs (166) viennent de démontrer que, par injection quotidienne de cortisone, on prévient complètement l'hypertrophie des surrénales chez les cobayes maintenus à un régime scorbutique. Au cours de la même expérience, ils ont constaté que la cortisone prévenait tous les symptômes du scorbut et que les animaux croissaient normalement, mais la D.C.A. au contraire, aggravait toutes les manifestations du scorbut et surtout l'arthrite.

Hyman et ses collaborateurs (89) ont obtenu les mêmes résultats bienfaisants avec l'A.C.T.H.

#### B. ACTION SIMILAIRE DE L'ACIDE ASCORBIQUE ET DES HORMONES CORTICALES SUR LE GLYCOGÈNE DU FOIE :

Plusieurs auteurs ont voulu apporter une preuve indirecte de l'influence de l'acide ascorbique sur la sécrétion surrénalienne en démontrant que l'acide ascorbique tout comme les hormones corticales augmente la glyconéogénèse au foie (7, 119, 185 et 188). Le contraire s'observe chez les cobayes scorbutiques (125).

#### C. ACIDE ASCORBIQUE ET ACTIVITÉ SURRÉNALIENNE AU COURS DU CHOC :

Dugal et ses collaborateurs (38 et 39) ont montré que l'acide ascorbique, à doses massives, augmente la résistance et facilite l'acclimatation du rat et du cobaye au froid ; de plus, ils ont montré que l'action bienfaisante de l'acide ascorbique est fonction de la concentration de cette substance dans les surrénales.

Plus tard, les mêmes auteurs (40 et 189) démontrèrent que l'acide ascorbique, à fortes doses, tout en protégeant l'organisme contre les effets nocifs du froid attribués à une insuffisance relative des surrénales, empêchait tout de même l'hypertrophie des surrénales.

Les résultats précédents suggèrent fortement que l'acide ascorbique influence directement ou indirectement la sécrétion hormonale du cortex de la surrénale.

Par contre, il existe une liste impressionnante d'observations suggérant que l'acide ascorbique ne joue pas un rôle essentiel dans l'activité fonctionnelle des surrénales. Voici d'après Sayers (162) les plus importantes : 1° des extraits corticaux n'augmentent pas la déposition du



glycogène dans le foie des animaux scorbutiques et ne corrigent pas le défaut du métabolisme des hydrates de carbone caractéristique du scorbut (117 et 124) ; 2° les patients scorbutiques excrètent les corticoïdes à un taux normal (28) ; 3° ni l'épinéphrine, ni l'A.C.T.H. n'influencent la concentration d'acide ascorbique dans les surrénales de poules (14) ; 4° l'A.C.T.H. produit la chute habituelle du cholestérol surrénalien, de même qu'une lymphopénie, chez les cobayes dont la concentration en acide ascorbique des surrénales a été réduite pratiquement à zéro par une diète scorbutique (112). Le même résultat fut obtenu chez les humains (195).

L'administration d'A.C.T.H. à des patients scorbutiques provoqua en effet une réponse normale des éosinophiles ; le glutathion, le sodium et le potassium du sérum étaient à des concentrations normales ; il est vrai que ce résultat peut être dû à ce que l'acide ascorbique n'est pas nécessaire pour ces fonctions particulières du cortex, mais il reste la possibilité qu'au stage du scorbut où ces patients ont été étudiés, il y ait eu encore dans la surrénale suffisamment d'acide ascorbique pour permettre des réactions.

Ces quelques preuves ne peuvent tout de même pas faire oublier les nombreuses observations mentionnées plus haut, qui nous permettent de croire que l'acide ascorbique, d'une façon ou d'une autre, influence l'activité sécrétrice du cortex de la surrénale.

### III

#### CONNAISSANCES ACTUELLES DE L'ACTION DE L'ACIDE ASCORBIQUE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

##### A. ACIDE ASCORBIQUE ET SYSTÈME CIRCULATOIRE :

Dans son livre, intitulé : *Vitamines et carences alimentaires*, G. Mouriquant (123) mentionne que l'acide ascorbique a un effet vagotonique, qu'il produit de la bradycardie et de l'hypotension artérielle. Cette confirmation n'est cependant appuyée d'aucune preuve expérimentale.

On relève dans la littérature scientifique des observations, dont certaines sont contradictoires, indiquant que l'acide ascorbique joue un rôle sur le système circulatoire.

En 1936, Tislowitz (194) annonce qu'une injection intraveineuse de 10 mgs/kg. d'acide ascorbique augmente le tonus musculaire et a un *effet vagotonique* sur la circulation.

La même année, Bruch (21) trouve que l'injection de vitamine C (Cebiane) chez l'humain produit de la bradycardie et de la vasodilatation probablement d'origine vagale.

En 1937, Daoud (27) trouve que de larges doses d'acide ascorbique ont un effet dépresseur chez le chat.

Schade (165) en 1935, observe des symptômes vagotoniques chez des enfants en croissance saturés d'acide ascorbique (fatigue, épuisement, pouls ralenti, péristaltisme intestinal augmenté).

Widenbauer (202) remarque, l'année suivante, chez les enfants saturés en acide ascorbique, les symptômes vagotoniques suivants : de la dermographie, de l'hyperémie, de l'érythème, un péristaltisme élevé et de la bradycardie.

Par contre, en 1935, Billing (12) annonçait que l'acide ascorbique à une concentration de 1 par million augmentait la capacité de travail d'un cœur isolé de grenouille ; à une concentration dépassant 1 par 100,000 l'acide ascorbique produisait de l'arythmie.

Et Hoyos en 1939 (87) trouvait qu'à la concentration de 1 : 10,000, l'acide ascorbique augmentait la fréquence et l'amplitude des battements du cœur de grenouille.

Quelques auteurs ont étudié l'effet de l'acide ascorbique sur le cœur isolé ou sur les vaisseaux périphériques.

Gantenbein (59 et 60) en 1940, Linstead, B.P. (107) en 1942, et Rothlin en 1941 (156) ont tous trois démontré que l'acide ascorbique à la dose moyenne de 1 : 20,000 avait, sur le cœur isolé de grenouille, une action inotrope et chronotrope positive.

Vegter (197 et 198) a noté, lui, une contraction des vaisseaux périphériques de la grenouille à la suite d'injections d'acide ascorbique à différentes doses.

En 1947, Richard, E., et Lee, N. S. (151), ont démontré que la première condition pathologique dans le système vasculaire périphérique des animaux scorbutiques est une hyper-réactivité des vaisseaux contractiles accompagnée de dilatation et un ralentissement du courant



sanguin. Cet état était marqué surtout au niveau des petites veinules terminales.

Ces auteurs n'attribuent pas cette hypotonie à une perte de l'habileté contractile inhérente à ces vaisseaux, mais ils sont portés à croire plutôt que la déficience en acide ascorbique influencerait indirectement un des mécanismes vagotoniques : *celui de la surrénale*, par exemple.

Il est assez difficile de tirer de ces observations une conclusion définitive, les expériences ayant été faites sur des animaux de genres différents ou étant rapportées souvent de façon incomplète. Il faut tout de même admettre que, dans tous ces cas, on a obtenu, avec l'acide ascorbique, un effet sur le système circulatoire.

#### B. ACIDE ASCORBIQUE ET PRESSION ARTÉRIELLE :

Malgré toutes ces observations concernant l'action de l'acide ascorbique sur le système circulatoire, très peu de travaux ont été entrepris afin de connaître son action sur la pression artérielle elle-même.

Kasahara en 1937 (91) prétendait que, chez des cobayes anesthésiés à l'uréthane, l'injection de 100 mgs/kg. d'acide ascorbique neutralisé augmentait la pression de 4 à 7 mm. Hg. pendant 2 à 4 min. ; alors qu'une injection de 200 mgs/kg. l'élevait de 10 mm. Hg. La pression des singes, avec 100 à 200 mgs/kg. augmentait de 10 à 18 mm. pendant 10 à 15 min. et celle des lapins ne changeait pas.

Rothlin, cependant (151), note que, chez les cobayes, lapins et chats, une injection intraveineuse de 5 à 200 mgs de vit. C/kg. n'a aucun effet sur la pression.

Grandon, Lund et Dill (73) ont observé l'apparition d'hypotension chez des patients maintenus à un régime scorbutique pendant 5 mois, l'administration d'acide ascorbique ramena leur pression à la normale.

Davis et Poser (29) ont été les premiers à étudier l'effet de l'acide ascorbique sur l'hypertension ; après avoir administré quotidiennement 1 gramme d'acide ascorbique à un petit nombre de leurs patients souffrant d'hypertension, ils ont observé une amélioration clinique objective ou subjective et même les deux chez la plupart d'entre eux.

Mais Wakerlin (199) rapporta en 1944 qu'il n'observa aucun effet bienfaisant chez un chien hypertendu qu'il traita avec de fortes doses d'acide ascorbique.

Au moment d'entreprendre nos propres expériences ces travaux étaient les seuls, rapportés dans la littérature, concernant l'action de l'acide ascorbique sur la pression artérielle.

Mais depuis, d'autres chercheurs ont remarqué que l'acide ascorbique associé à l'histidine améliorait l'hypertension provoquée par injection de D.C.A. quand cette hypertension était d'origine récente ; mais dans les cas où l'hypertension était bien établie depuis longtemps, l'acide ascorbique n'avait plus d'effet hypotenseur (3 et 4).

#### C. ACIDE ASCORBIQUE ET AMINES PRESSIVES :

Depuis longtemps on soupçonne que la vasoconstriction périphérique responsable de l'hypertension essentielle est due à l'accumulation ou à l'action plus marquée de certaines amines pressives.

Après les travaux de Goldblatt, l'hypertensine prit à ce sujet beaucoup d'importance, et, dernièrement, on s'intéressa vivement à la tyramine, produit de dégradation de la phénylalanine et de la tyrosine.

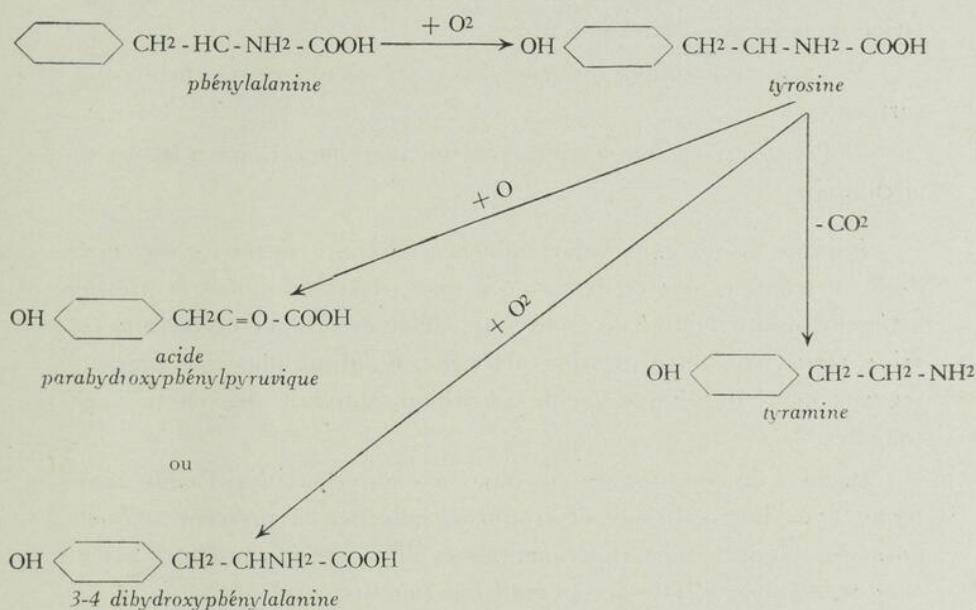
Cet intérêt vient des travaux d'Abel et Page (1) qui montrèrent que l'action de la tyramine sur la circulation ressemble à celle de l'hypertensine, en ceci qu'elle élève la pression sans réduire la circulation sanguine. De plus Schröder et Adams (167) ont réduit la pression sanguine des animaux et des patients hypertendus par injection de tyrosinase, ce qui est un résultat fort significatif.

La phénylalanine et la tyrosine, au cours de leurs métabolisme, peuvent donner naissance à plusieurs substances, dont la thyroxine, la tyramine, l'épinéphrine, la mélanine, etc... Par décarboxylation anaérobie, la phénylalanine et la tyrosine donnent naissance à la tyramine qui est une amine pressive. Mais si ces acides aminés sont oxydés ils se transforment en acide parahydroxyphénylpyruvique ou en 3-4 dihydroxyphénylalanine, substances n'ayant aucune action pressive.

Il semble, d'après les expériences de Raska (147) que les systèmes de décarboxylation anaérobie l'emportent sur les systèmes d'oxydations dans le rein ischémié, ce qui expliquerait, dans de telles conditions, la plus grande formation de substances pressives. Bien plus, le rein ischémié semble incapable de métaboliser davantage par oxydation subséquente les amines pressives provenant des acides aminés.



Or, Sealock et Lan (168), dans une étude sur le rôle de l'acide ascorbique dans le métabolisme des précurseurs de la mélanine : la phénylalanine et la tyrosine, ont démontré qu'en absence d'acide ascorbique la dégradation de ces substances arrêta aux amines pressives, l'oxydation subséquente devenant impossible. Mais l'effet est réversible par addition d'acide ascorbique. Ces expériences furent faites *in vitro* sur des tranches de rein provenant de cobayes scorbutiques ; les mêmes résultats furent obtenus chez l'animal *in vivo* ainsi que chez des enfants prématurés (102, 103 et 104).



Cette action de l'acide ascorbique sur une amine pressive susceptible d'être responsable de certaines hypertensions, est un indice de plus en faveur de notre hypothèse de travail voulant démontrer que l'acide ascorbique influence la pression artérielle.

**Résumé.** En somme ce relevé de la littérature scientifique n'apporte aucune preuve définitive de l'action de l'acide ascorbique sur la pression artérielle. Tout ce qu'on peut en tirer est l'impression que l'acide ascorbique a une certaine action hypotensive.

Les observations rapportées nous autorisaient, croyons-nous, à entreprendre une étude plus approfondie de cette action de l'acide ascorbique.

#### IV

#### CONCLUSIONS

Cette revue de la littérature nous conduit donc à trois conclusions :

1° le cortex de la surrénale a un rôle certain à jouer dans la régulation de la pression artérielle ;

2° l'acide ascorbique influence l'activité sécrétrice du cortex de la surrénale ;

3° l'acide ascorbique semble avoir une certaine action sur le système circulatoire.

Puisque l'acide ascorbique influence l'activité sécrétrice du cortex de la surrénale et que ce dernier contrôle par ses hormones la pression artérielle, on est justifié de croire que l'acide ascorbique exerce une certaine action sur cette pression artérielle, d'autant plus que plusieurs travaux ont indiqué que l'acide ascorbique produit des effets vago-toniques.

Partant de ce raisonnement, nous avons recherché si l'acide ascorbique, dans des conditions déterminées, influence la pression artérielle normale, l'hypertension expérimentale et l'hypotension produite par un choc et, de plus, si cette action était fonction des surrénales.

Afin de préciser quelque peu l'effet de l'acide ascorbique sur la pression artérielle, nous avons aussi étudié le scorbut en relation avec la pression artérielle.

Et, enfin, dans une dernière expérience, nous avons cherché à savoir si l'acide ascorbique, par son action sur la surrénale, influençait la production de l'hypertensinogène. Nous avons, pour doser l'hypertensinogène, employé le test biologique de la sensibilité à la rénine.



## Deuxième partie

### TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

#### I

#### EFFET DE L'ACIDE ASCORBIQUE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE NORMALE

##### A. CHEZ L'ANIMAL NON SURRÉNALECTOMISÉ :

Nos premières expériences ont eu pour but de préciser les conditions expérimentales nécessaires afin d'obtenir avec l'acide ascorbique une action quelconque sur la pression artérielle d'un animal normal. Pour cela nous avons étudié l'influence de différentes doses d'acide ascorbique ou d'ascorbate de Na administré par voie orale ou intrapéritonéale.

##### 1. TECHNIQUE :

###### a) *Soin des animaux :*

Pour toutes ces expériences, nous nous sommes servis de rats blancs mâles Wistar. Chaque rat était gardé à la température normale du laboratoire dans une cage individuelle et était nourri au Purina *Fox chow* et à l'eau du robinet.

###### b) *Appareil utilisé pour les mesures de la pression artérielle :*

La pression artérielle chez nos animaux fut mesurée indirectement à l'aide de la méthode pléthysmographique imaginée par Byrom et Wilson en 1938 (23), transformée et modifiée successivement par plusieurs chercheurs dont William, Harrison, Grollman (205) et Friedman (53).

L'appareil tel que modifié par Friedman (53) nous a semblé s'adapter le mieux au travail sur des rats non-anesthésiés, raison pour laquelle nous l'avons utilisé. Nous y avons toutefois apporté quelques changements mineurs.

*Description de l'appareil* (figure 1). La première partie de cet appareil consiste en une boîte de bois de 8.5'' de long par 3'' de largeur

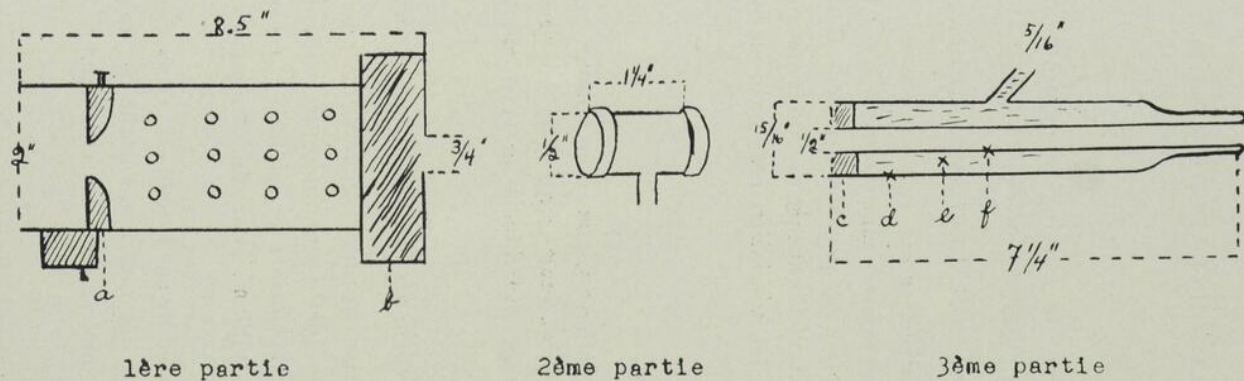


Figure 1. — Schéma montrant les principales parties de l'appareil pléthysmographique employé pour mesurer la pression artérielle chez le rat.



et 2" de hauteur, dont les parois sont trouées de nombreuses ouvertures. Cette boîte est fermée en « a » par un bloc à coulisse qui permet de réduire la longueur de la boîte suivant la taille du rat ; ce bloc est percé d'une ouverture en forme d'entonnoir qui sert à immobiliser la tête de l'animal tout en lui permettant de respirer librement. La boîte est fermée en « b » par une pièce qui s'emboîte et dont le centre est percé d'une ouverture circulaire de  $\frac{3}{4}$ " de diamètre afin de permettre le passage de la queue de l'animal.

Cette boîte sert à maintenir l'animal immobile le plus possible.

La deuxième partie est un manchon métallique à tubulure latérale ; ce manchon est doublé intérieurement d'un tube de caoutchouc rabattu et cimenté sur la paroi extérieure.

La longueur du manchon est de  $1\frac{1}{4}$ " et son diamètre, de  $\frac{1}{2}$ ". La tubulure latérale se relie à une poire en caoutchouc avec laquelle on insuffle l'air qui permet de dilater l'intérieur du manchon. La pression exercée ainsi se trasmet à un manomètre à mercure.

Cette partie 2 de l'appareil s'adapte à la racine de la queue de l'animal entre la boîte et le pléthysmographe lui-même.

La troisième partie est un cylindre en verre « d » de  $7\frac{1}{4}$ " de long et de 15 à 16" de diamètre à tubulure latérale de 5 à 16" de diamètre. L'extrémité « e » est fermée par un bouchon de caoutchouc percé dans son centre d'une ouverture de  $\frac{1}{2}$ " de diamètre. Une bague métallique maintient dans cette ouverture l'extrémité d'un tube de caoutchouc très mince « f », traversant tout le cylindre pour se replier à l'autre extrémité à l'extérieur du tube de verre. La tubulure latérale est reliée par un tube à deux embranchements, d'une part à un tube capillaire gradué et, d'autre part, à un réservoir contenant de l'alcool coloré en rouge. Le tube capillaire et l'espace « e » compris entre le tube de caoutchouc et les parois du cylindre en verre sont remplis de ce liquide.

La figure 2 illustre l'agencement des différentes parties de cet appareil.

*Utilisation de l'appareil.* L'animal est introduit dans la boîte et y est immobilisé en ajustant les deux parties mobiles « a » et « b », en ayant soin de passer la queue de l'animal par l'ouverture centrale de la pièce « b ». La queue est successivement introduite dans le manchon puis

dans le cylindre pléthysmographique. A ce moment on ouvre le réservoir pour remplir d'alcool la chambre du cylindre et le tube capillaire. En soufflant dans un tube de caoutchouc ajusté à l'extrémité du tube capillaire, on exerce une pression positive destinée à assurer une distribution complète du liquide dans le pléthysmographe, puis on laisse le liquide s'équilibrer à la pression atmosphérique.

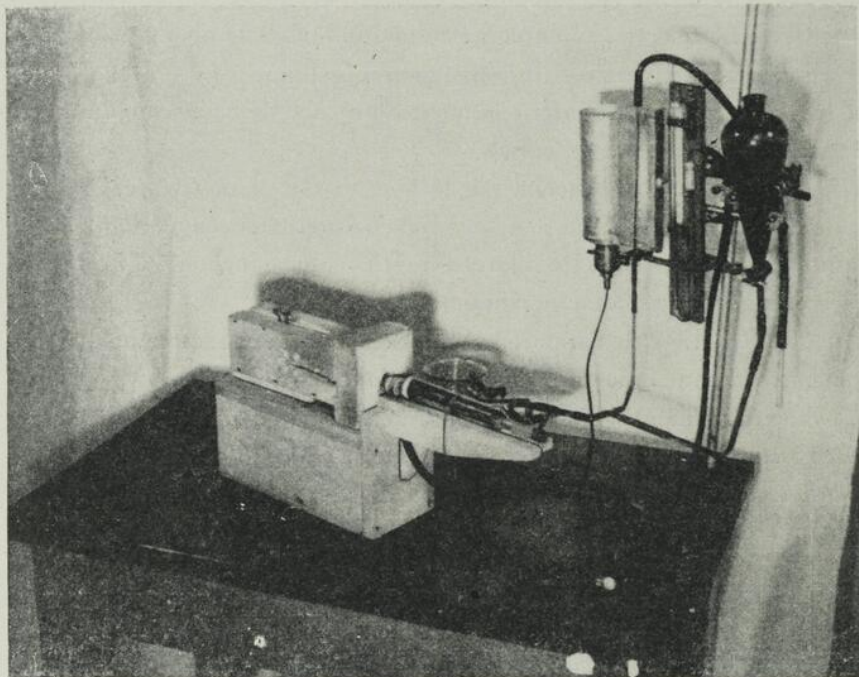


Figure 2. — Photo du montage complet de l'appareil pléthysmographique.

Au moyen de la poire à valve, on fait gonfler le manchon pour comprimer la queue et créer un arrêt temporaire de la circulation sanguine. En relâchant graduellement la pression du manchon, il arrive un moment où cette pression extérieure est équilibrée par celle du sang artériel, lequel peut alors pénétrer dans la queue ; la pression veineuse est cependant trop faible pour permettre un retour du sang ; celui-ci, en s'accumulant, dilate la queue et l'augmentation de volume ainsi produite dans le cy-



lindre se manifeste par une élévation du liquide dans le tube capillaire. Au moment où le liquide commence à monter, on lit la pression artérielle moyenne sur le manomètre à mercure. Cette pression moyenne est une valeur intermédiaire entre la pression diastolique et systolique.

## 2. ÉTUDE DE L'ACTION DE DIFFÉRENTES DOSES D'ACIDE ASCORBIQUE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE DE RATS NORMAUX :

### a) Action de 25 mgs d'acide ascorbique administrés par voie orale :

La première dose étudiée fut celle de 25 mgs. Nous avons constitué deux groupes de rats d'un poids moyen de 310 grammes. A un premier groupe de 19 rats, nous avons donné pendant une semaine 25 mgs d'acide ascorbique par jour par voie orale. Une première dose de 12.5 mgs était administrée à 9 heures le matin et une deuxième à 2 heures de l'après-midi.

Le deuxième groupe, de 20 rats, servait de témoin.

*Résultats.* Les résultats obtenus sont exposés dans le tableau I. L'acide ascorbique à cette dose, n'affecte pas la pression artérielle de façon significative.

TABLEAU I

*Influence, sur la pression artérielle, de l'administration orale de 25 mgs d'acide ascorbique (pendant une semaine)*

| POIDS INITIAL | POIDS FINAL | PRESSION INITIALE       | PRESSION FINALE         | DIFFÉRENCE | t   | TRAITEMENTS      |
|---------------|-------------|-------------------------|-------------------------|------------|-----|------------------|
| 317.4         | 326.3       | $98.1 \pm 3.7$<br>(19)* | $94.2 \pm 5.1$<br>(18)  | - 3.9      | 0.6 | Acide ascorbique |
| 309.0         | 324.4       | $102.9 \pm 2.8$<br>(20) | $106.5 \pm 2.0$<br>(20) | + 3.6      | 1.3 | Témoins          |

\* Nombre de rats.

b) Action de 100 mgs d'acide ascorbique, sous forme d'ascorbate de sodium, administrés par voie intrapéritonéale.

*Protocole.* A 25 rats mâles d'un poids moyen de 210 grammes de pression initiale normale, nous avons injecté par voie intrapéritonéale,

pendant 4 jours, 100 mgs d'acide ascorbique. Trois fois par jour, à 9 heures a.m., à 2 heures p.m. et à 5 heures p.m., ils recevaient une injection de 0.5 c.c. d'une solution contenant 66.6 mgs d'acide ascorbique par c.c.

Chaque jour nous avons mesuré leur pression artérielle.

*Résultats.* Comme le démontrent les résultats rapportés dans le tableau 2, ce traitement n'eut aucun effet significatif sur la pression.

TABLEAU 2

|             | INITIALE<br>I             | APRÈS<br>1 JOUR<br>II | APRÈS<br>2 JOURS<br>III | APRÈS<br>3 JOURS<br>IV | DIFFÉ-<br>RENCE<br>ENTRE<br>I ET<br>III | t   | DIFFÉ-<br>RENCE<br>ENTRE<br>I ET<br>IV | t   | NOMBRE<br>D'ANI-<br>MAUX |
|-------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------------------|-----|----------------------------------------|-----|--------------------------|
| Pression... | 104.5<br>± 1.9<br>mm. Hg. | 103.0<br>± 0.2        | 103.1<br>± 1.9          | 102.2<br>± 1.7         | - 1.4                                   | 0.5 | - 2.3                                  | 0.9 | 25                       |
| Poids.....  | 211.1<br>grs              | 211.6                 | 209.0                   | 214.5                  |                                         |     |                                        |     |                          |

c) *Action de 150 mgs d'acide ascorbique, sous forme d'ascorbate de sodium administrés par voie intrapéritonéale :*

#### 1. 1<sup>re</sup> expérience

*Protocole.* Afin d'obtenir la pression moyenne normale d'un rat de 200 grammes, nous avons mesuré la pression artérielle de 131 rats au moment où ils avaient atteint ce poids. Nous avons alors obtenu une valeur moyenne de  $107.6 \pm 1.0$  mm. Hg., qui se compare favorablement avec celles rapportées par Friedman pour des rats normaux (55).

Puis à un groupe de 22 autres rats de même poids nous avons injecté, par voie intrapéritonéale, 150 mgs d'acide ascorbique par jour, sous forme de 3 injections de 0.5 c.c. d'une solution d'ascorbate de sodium contenant 100 mgs d'acide ascorbique par c.c.



A un deuxième groupe de 21 rats, nous avons injecté de la même façon trois fois par jour 0.5 c.c. d'une solution de  $\text{NaHCO}_3$ , contenant le même pourcentage de sodium que la solution d'ascorbate de sodium. Le but de ces injections était de contrôler l'effet de l'injection elle-même ainsi que l'effet du sodium contenu dans l'ascorbate.

Enfin, un troisième groupe de 16 rats ne reçut aucun traitement et servit de témoin.

Après 48 heures, nous avons mesuré la pression de tous ces animaux.

**Résultats.** L'effet hypotenseur de l'acide ascorbique est ici manifeste.

**TABEAU 3**

*Influence, sur la pression artérielle, de l'injection intrapéritonéale de 150 mgs d'acide ascorbique (sous forme d'ascorbate de Na).*

| POIDS<br>INITIAL<br>(grs) | POIDS<br>FINAL<br>(grs) | PRESSION<br>INITIALE<br>(mm. Hg.) | PRESSION<br>FINALE<br>APRÈS<br>48 HEURES | DIFFÉ-<br>RENCE | t   | TRAITE-<br>MENTS |
|---------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|-----------------|-----|------------------|
| 202.5                     | 203.3                   | $107.6 \pm 1.0$<br>(131) *        | $87.9 \pm 1.9$<br>(22)                   | - 19.7          | 9.3 | Ascorbate        |
| 199.3                     | 200.8                   | $107.6 \pm 1.0$<br>(131)          | $104.0 \pm 3.5$<br>(21)                  | - 3.6           | 0.7 | Bicarbonate      |
| 192.6                     | 191.0                   | $107.6 \pm 1.0$<br>(131)          | $107.1 \pm 1.9$<br>(16)                  | - 0.5           | 0.0 | Témoins          |

\* Nombre de rats.

Alors que la pression des témoins et celle des traités au bicarbonate de soude ne varient presque pas, celle des traités à l'acide ascorbique subit une chute de 19.7 mm. de Hg. (tableau 3).

## 2. 2<sup>e</sup> expérience

**Protocole.** Nous avons répété l'expérience précédente sur un nouveau groupe de rats pesant en moyenne 190 grammes.

Mais cette fois-ci nous avons prolongé l'expérience jusqu'à quatre jours, en mesurant la pression de nos animaux tous les jours. De plus,

la pression initiale était celle des animaux eux-mêmes et non pas une pression moyenne comme dans l'expérience précédente.

Le traitement donné est exactement le même. Pendant quatre jours consécutifs, les rats du 1<sup>er</sup> groupe ont reçu quotidiennement par voie intrapéritonéale 150 mgs d'acide ascorbique, sous forme d'ascorbate de sodium, ceux du 2<sup>e</sup> groupe : 0.5 c.c. de  $\text{NaHCO}_3$  et ceux du 3<sup>e</sup> groupe ont servi de témoins.

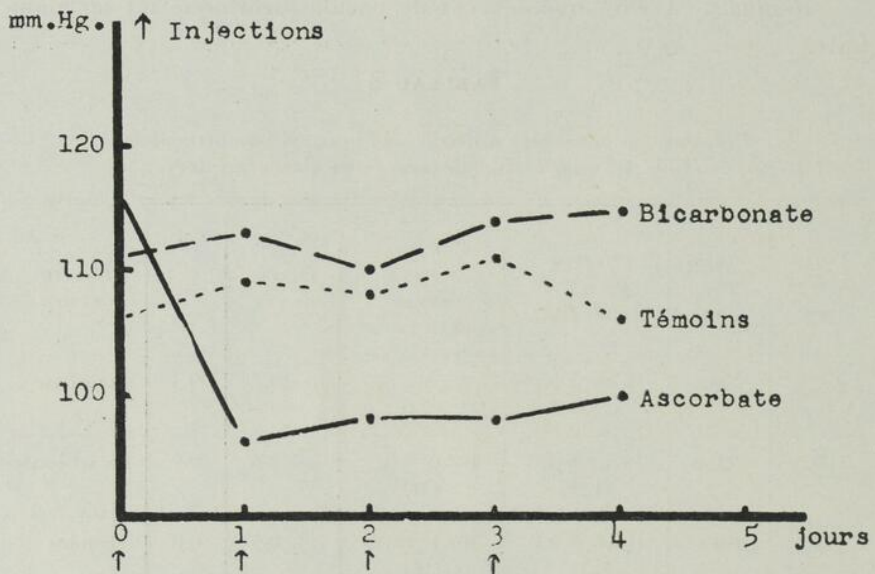


Figure 3. — Effet de l'injection de 150 mgs d'acide ascorbique sur la pression artérielle.

*Résultats.* Par nos mesures quotidiennes de la pression nous avons pu nous rendre compte au cours de cette expérience-ci que la chute de pression provoquée par l'ascorbate de sodium se manifeste dès les premières vingt-quatre heures, pour se maintenir basse jusqu'au quatrième jour (tableau 4 et figure 3).

La différence de pression observée respectivement après 1, 2, 3 et 4 jours est très significative chez les traités à l'acide ascorbique, tandis qu'elle ne l'est pas chez les autres groupes.



d) *Action de 150 mgs d'acide ascorbique, administrés par voie intrapéritonéale :*

En employant toujours les mêmes conditions expérimentales, nous avons entrepris cette expérience-ci afin de savoir si l'injection intrapéritonéale de 150 mgs d'acide ascorbique aurait le même effet hypotenseur que le sel de Na de ce même acide.

Tous les jours nous préparions une nouvelle solution avec de l'eau bidistillée afin d'éviter une oxydation rapide toujours possible de l'acide ascorbique. Au cours de la journée nous conservions notre solution à la glacière.

*Résultats* (tableau 5). Les deux premiers jours, la chute de pression apparaissant à la suite de ce traitement est hautement significative, mais le troisième jour, l'action hypotensive de l'acide ascorbique est beaucoup moindre ; au point de vue statistique, la chute de pression n'est pas significative dans le dernier cas.

Nous noterons en passant qu'au cours de notre expérience nous nous sommes rendu compte que les animaux traités à l'acide ascorbique maigrissaient sensiblement alors qu'ils maintiennent leur poids quand ils reçoivent la même dose d'acide ascorbique sous forme d'ascorbate de sodium.

e) *Action de 150 mgs d'acide ascorbique sous forme d'ascorbate de sodium administrés par voie orale :*

Les deux dernières expériences démontrent donc que par injection intrapéritonéale, l'acide ascorbique comme l'ascorbate de sodium, à la dose de 150 mgs par jour, a un effet hypotenseur marqué.

Afin de savoir si le mode d'administration pouvait influencer de quelque façon cette action hypotensive de l'acide ascorbique, nous avons étudié dans cette dernière expérience l'effet de 150 mgs d'ascorbate de sodium administrés par voie orale.

*Protocole.* A 20 rats blancs, d'un poids moyen de 335 grammes, nous avons donné, tous les jours par la bouche, 150 mgs d'acide ascorbique





sous forme d'ascorbate de sodium ; trois fois par jour ils recevaient 0.5 c.c. d'une solution contenant 100 mgs d'acide ascorbique par c.c.

Un groupe de 19 rats servit de témoin.

Le 1<sup>er</sup>, le 3<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour, nous avons mesuré leur pression.

Résultats (tableau 6).

TABLEAU 6

*Influence, sur la pression artérielle, de l'administration orale de 150 mgs d'acide ascorbique (sous forme d'ascorbate de Na).*

| POIDS<br>INI-<br>TIAL | POIDS<br>APRÈS<br>1 SEM. | PRESSI-<br>ON<br>INITIALE<br>I | PRES-<br>SION<br>APRÈS<br>48 HRES<br>II | PRESSI-<br>ON<br>APRÈS<br>1 SEM.<br>III | DIFFÉ-<br>RENCE<br>ENTRE<br>I ET III | t    | TRAITE-<br>MENTS |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------|------------------|
| 329                   | 320                      | $110.9 \pm 4.6$<br>(20) *      | 98.1<br>(20)                            | $89.2 \pm 3.8$                          | - 21.8                               | 3.7  | Ascorbate        |
| 337                   | 335                      | $111.0 \pm 4.6$<br>(19)        |                                         | $108.3 \pm 3.4$<br>(19)                 | - 2.7                                | 0.58 | Témoins          |

\* Nombre de rats.

Ce résultat nous montre que l'acide ascorbique à forte dose a le même effet hypotenseur par voie orale que par voie intrapéritonéale.

*Résumé.* Afin de synthétiser tous les résultats obtenus au cours des cinq expériences précédentes, nous les avons condensés graphiquement ; la figure 4 exprime donc, en pourcentage de diminution ou d'augmentation suivant le cas, les variations de pressions obtenues.

Nos résultats démontrent donc que l'acide ascorbique à forte dose (150 mgs/jr) a une action hypotensive marquée et soutenue sur la pression artérielle normale. Administré par voie orale ou par voie intrapéritonéale, son action est la même. Mais donné sous forme d'un sel de sodium, son effet hypotenseur est plus marqué et de plus longue durée.

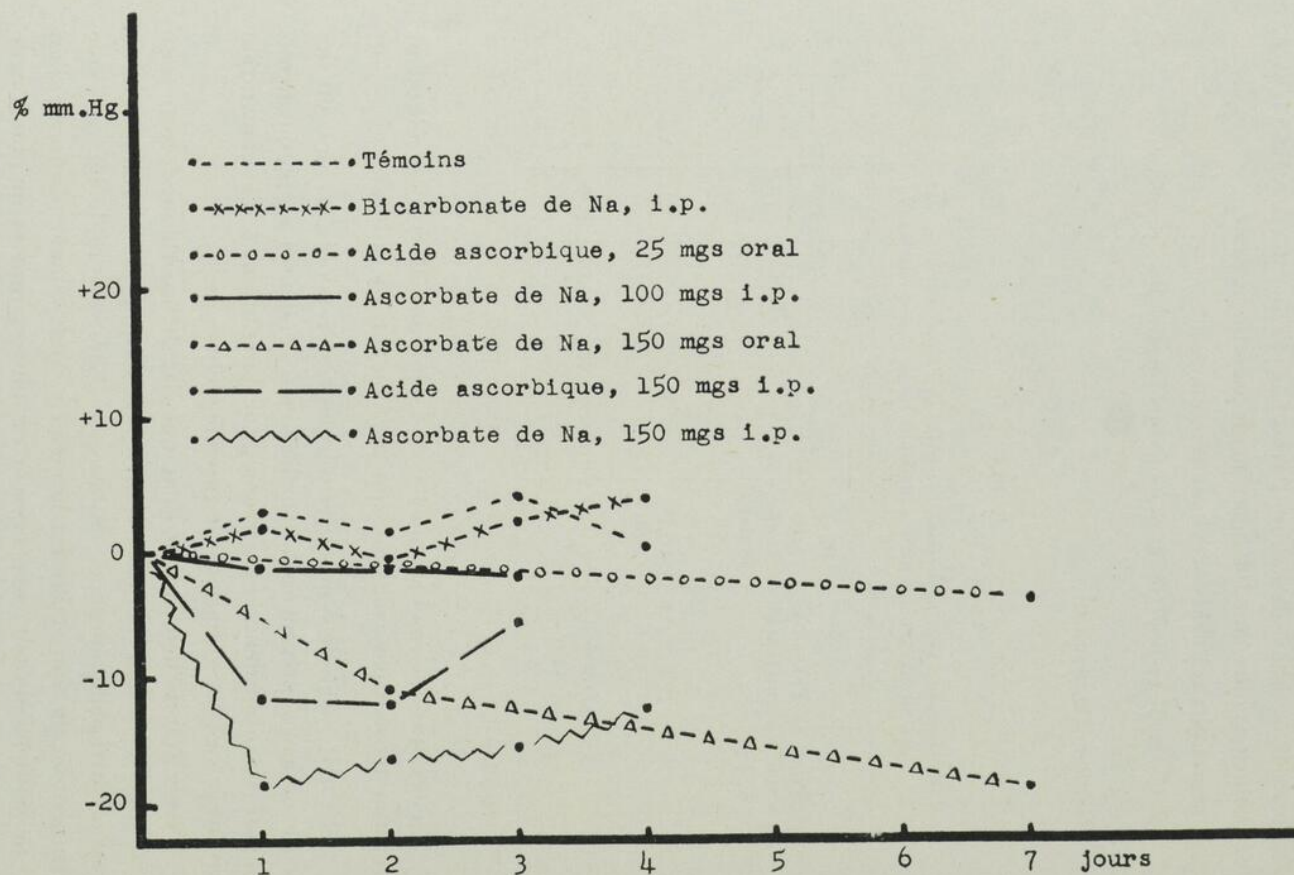


Figure 4. — Variations de la pression artérielle, exprimées en pourcentage, sous l'effet de différentes doses d'acide ascorbique.



## B. CHEZ L'ANIMAL SURRÉNALECTOMISÉ :

De nombreuses expériences ont démontré, d'une part, l'importance du cortex de la surrénale dans le mécanisme hormonal régulateur de la pression artérielle et, d'autre part, l'influence de l'acide ascorbique sur l'activité sécrétrice de cette même glande.

Comme nos propres résultats ont déjà attribué à l'acide ascorbique une action hypotensive marquée, il était logique de songer à un rôle intermédiaire de la surrénale dans cette action de l'acide ascorbique sur la pression artérielle.

L'étude de l'effet de l'acide ascorbique sur la pression d'un animal surrénalectomisé devait nous indiquer si, oui ou non, la présence des surrénales est essentielle à cette action hypotensive de l'acide ascorbique.

### *Protocole :*

*Technique opératoire.* Sur un groupe de 41 rats blancs d'un poids moyen de 210 grs, dont la pression était normale, nous avons pratiqué une surrénalectomie bilatérale suivant la technique opératoire suivante : sous anesthésie à l'éther, nous pratiquons une incision médiane d'une longueur d'environ trois centimètres sur le dos de l'animal, à peu près au niveau des dernières côtes. De chaque côté de cette ouverture, nous dégagerons à l'aide d'un scalpel la peau du plan musculaire sous-jacent. Une nouvelle incision est ensuite pratiquée dans le tissu musculaire, parallèlement à la dernière côte. A l'aide d'une pince recourbée, les surrénales sont alors excisées en ayant soin de ligaturer les vaisseaux du pédoncule.

*Traitement.* Quatre jours après l'opération, nous mesurons de nouveau la pression artérielle de chaque rat. Nos animaux sont alors divisés en quatre groupes : le *groupe I* reçoit, par voie intrapéritonéale, à trois reprises différentes au cours de la journée, 50 mgs d'acide ascorbique sous forme d'ascorbate de sodium dans un volume de 0.5 c.c. ; le *groupe II* reçoit 0.5 c.c. de  $\text{NaHCO}_3$  d'une solution à 47.5% ; le *groupe III* (témoin) ne reçoit aucun traitement ; enfin le dernier *groupe IV* reçoit la même quantité d'acide ascorbique que le groupe I sauf qu'ici les rats ont accès à une solution de  $\text{NaCl}$  à 1% au lieu d'eau du robinet.

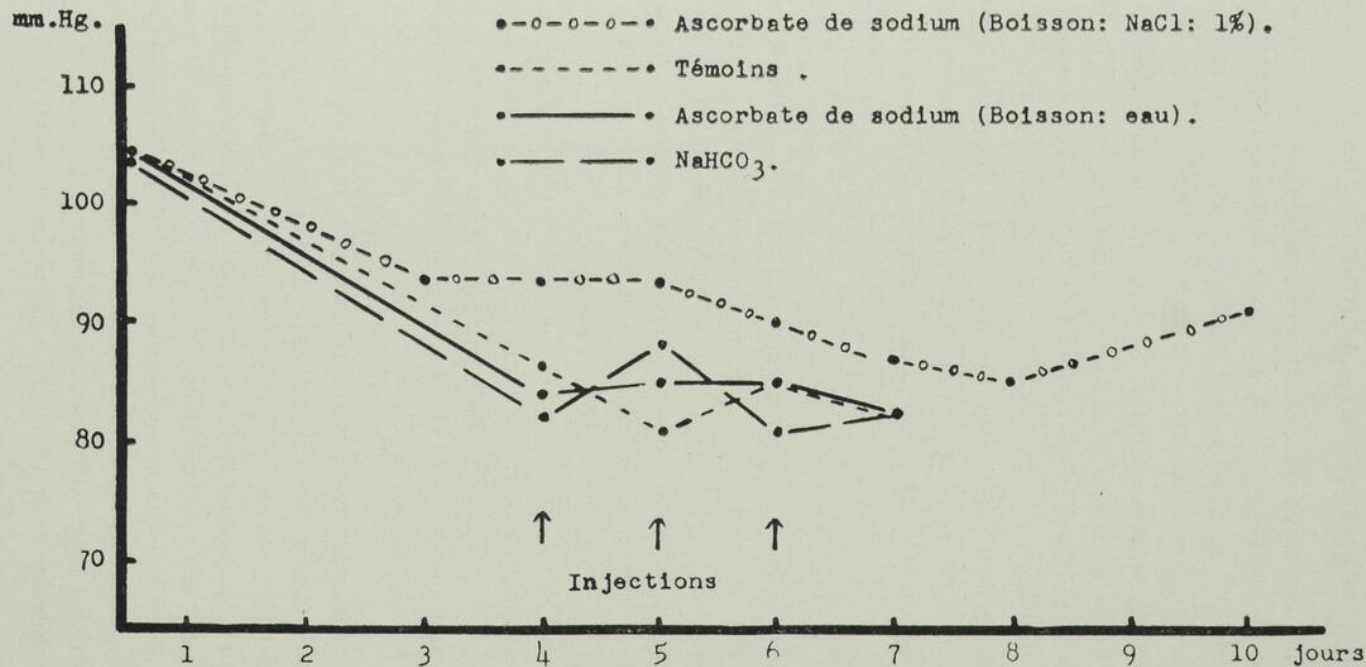


Figure 5. — Effet de l'acide ascorbique sur la pression des rats surrénalectomisés.



Tous les animaux sont traités ainsi pendant trois jours consécutifs et chaque matin, nous mesurons leur pression.

*Résultats.* Comme le montre le tableau 7 et la figure 5, tous les groupes ont réagi de la même façon. L'acide ascorbique n'a aucun effet sur la pression artérielle, en l'absence des surrénales.

TABLEAU 7

*Effet de l'acide ascorbique sur la pression artérielle  
des rats surrénalectomisés*

| GROU-<br>PES | NOM-<br>BRE<br>D'ANI-<br>MAUX | PRESSI-<br>ON<br>INITIALE<br>(mm. Hg.) | PRESSI-<br>ON<br>4 JOURS<br>APRÈS<br>SURÉNA-<br>LECTOMIE<br>(mm. Hg.) | TRAITEMENT<br>LE<br>4 <sup>e</sup> JOUR | PRESSI-<br>ON<br>1 JOUR<br>APRÈS<br>(mm. Hg.) | PRESSI-<br>ON<br>2 JOURS<br>APRÈS<br>(mm. Hg.) | PRESSI-<br>ON<br>3 JOURS<br>APRÈS<br>(mm. Hg.) |
|--------------|-------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| I            | 13                            | 104                                    | 84                                                                    | Ascorbate<br>de Na<br>150 mg./jr        | 85                                            | 85                                             | 82                                             |
| II           | 9                             | 103                                    | 82                                                                    | Bicarbonate<br>de Na<br>0.5 c.c./jr     | 88                                            | 81                                             | 82                                             |
| III          | 10                            | 104                                    | 86                                                                    | Témoins                                 | 81                                            | 85                                             | 82                                             |
| IV           | 9                             | 104                                    | 93                                                                    | Ascorbate<br>de Na<br>150 mg./jr        | 93                                            | 90                                             | 87                                             |

La surrénalectomie, par l'abaissement de pression qu'elle produit, ne permet donc pas d'observer l'effet hypotenseur de l'acide ascorbique.

On pourrait objecter que la surrénalectomie ayant elle-même abaissé la pression artérielle, il devient impossible à l'acide ascorbique de l'abaisser davantage ; en d'autres mots, nous ne serions plus ici dans les mêmes conditions que dans nos expériences précédentes ; nous étudierions, dans le cas présent, l'effet de l'acide ascorbique sur l'hypotension et non sur la pression normale.

Cette objection tombe, croyons-nous, devant le fait que même sur le groupe IV, l'acide ascorbique n'a aucun effet ; la pression moyenne de ce groupe, bien qu'ayant baissé quelque peu à la suite de la surrénalectomie, est très légèrement en dehors des variations limites ordinairement observées chez les rats normaux de ce poids (comme pression normale moyenne mesurée sur 131 rats du même poids nous avons trouvé 107.6 mm. de Hg. soit une moyenne comprise entre 96.2 et 119.0 mm. Hg., or, chez le groupe IV, l'essai à l'acide ascorbique fut fait le 4<sup>e</sup> jour après la surrénalectomie et, à ce moment, la pression moyenne du groupe était de 93 mm. Hg. alors qu'au début elle était de 104 mm. Hg.

#### *Conclusion :*

Dans cette première partie de notre travail expérimental, nous démontrons donc que l'acide ascorbique à forte dose (150 mgs/jr) a un effet hypotenseur marqué et soutenu sur la pression artérielle chez le rat intact. Administré par voie orale ou intrapéritonéale, son action sur la pression est la même, mais donné sous forme d'ascorbate de sodium son effet hypotenseur est plus marqué et de plus longue durée.

De plus, nos expériences démontrent que la présence des surrénales est nécessaire pour que l'action hypotensive de l'acide ascorbique se manifeste. On verra aussi plus loin que l'acide ascorbique n'a pas non plus d'effet hypotenseur chez l'animal hypertendu auquel on a préalablement enlevé les surrénales.

## II

### EFFET DE L'ACIDE ASCORBIQUE SUR L'HYPERTENSION EXPÉRIMENTALE

Ces premiers résultats nous ont encouragé à poursuivre notre étude et à entreprendre une nouvelle série d'expériences dans le but d'étudier l'effet de l'acide ascorbique sur l'hypertension.

Comme au point de vue pratique, l'intérêt d'une substance à action hypotensive réside surtout dans son emploi clinique pour abaisser une pression trop élevée plutôt qu'une pression normale, nous nous devons dorénavant de diriger nos efforts vers cette étude.



Au fait, d'autres raisons aussi importantes nous poussaient à entreprendre cette recherche : l'emploi d'une nouvelle substance hypotensive est toujours susceptible en recherche d'éclairer le problème si complexe de l'hypertension. De plus, comme on admet généralement que le cortex des surrénales joue dans l'hypertension un rôle des plus importants, et comme plusieurs des résultats rapportés dans la première partie de notre travail nous portaient à croire que l'acide ascorbique influençait l'activité sécrétrice de ce même cortex, nous avons toutes les raisons de supposer que l'action hypotensive de l'acide ascorbique s'exercerait encore davantage dans les cas d'hypertension.

D'ailleurs quelques auteurs, dont Davis et Poser (29) avaient déjà observé que l'administration d'acide ascorbique à des patients souffrant d'hypertension, amenait chez ceux-ci une amélioration clinique objective ou subjective.

Pour toutes ces raisons, nous avons étudié l'effet de l'acide ascorbique sur l'hypertension produite par les quatre façons suivantes : a) une longue exposition à un stress (170) ; b) un excès de NaCl dans l'eau de boisson (16 et 159) ; c) compression rénale (77) ; d) injection de désoxycorticostérone (58 et 137).

C'est l'importance généralement reconnue au cortex surrénalien dans ces différentes hypertensions qui nous ont incité à les choisir pour notre étude. De plus, au point de vue pratique, ces méthodes expérimentales avaient des avantages techniques indiscutables.

#### A. CHEZ L'ANIMAL NON SURRÉNALECTOMISÉ :

##### 1. HYPERTENSION DUE A UNE LONGUE EXPOSITION AU FROID :

###### a) *Effet de l'injection d'acide ascorbique :*

###### 1. 1<sup>re</sup> expérience

*Protocole.* En 1943 Selye (170) rapportait pour la première fois qu'une longue exposition au froid provoquait de l'hypertension. Il attribuait alors cette élévation de pression à une plus grande production surrénalienne de désoxycorticostérone.

Cette hypertension convenait parfaitement bien à notre étude de l'effet de l'acide ascorbique sur l'élévation de la pression.

Dans une chambre froide ( $-2^{\circ}\text{C}.$  à  $0^{\circ}\text{C}.$ ) nous avons donc placé 32 rats pesant en moyenne 295 grammes. Seize de ces rats recevaient comme boisson une solution de NaCl à 1% et les 16 autres l'eau du robinet. Des témoins de ces deux groupes étaient gardés à la température normale.

*Résultats.* La pression normale des 64 rats était avant la répartition des groupes de 87.7 mm. de Hg. en moyenne.

Après un mois, voici quelle était la pression moyenne de chaque groupe (tableau 8).

TABLEAU 8

| TRAITEMENT  | TEMPÉRATURE NORMALE      |                          | FROID                  |                          | DIFFÉ-<br>RENCE | t   |
|-------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------|-----|
|             | Pression<br>initiale     | Pression<br>après 1 mois | Pression<br>initiale   | Pression<br>après 1 mois |                 |     |
| Eau.....    | $88.7 \pm 3.3$<br>(16) * | $85 \pm 3.4$<br>(16)     | $90.6 \pm 2.2$<br>(16) | $108 \pm 6.6$<br>(16)    | + 17.4          | 2.5 |
| NaCl 1%.... | $86.3 \pm 3.1$<br>(16)   | $84.4 \pm 3.0$<br>(16)   | $85.8 \pm 5.5$<br>(16) | $117 \pm 7.7$<br>(16)    | + 29.2          | 2.2 |

\* Nombre d'animaux.

Au froid parmi les seize qui ne consommaient que de l'eau, quatre ont manifesté une augmentation de pression d'environ 58%, tandis que parmi les seize buvant du NaCl à 1%, six montraient une augmentation de pression d'environ 54%.

Nous avons divisé les 10 rats devenus hypertendus en deux groupes de 5. Au premier groupe nous avons donné 150 mgs d'acide ascorbique en trois injections intrapéritonéales de 50 mgs chacune, à toutes les quatre heures. Au deuxième groupe nous avons injecté du bicarbonate de sodium suivant le même protocole.

Comme le montre la figure 6, dès une heure après la première injection, la pression moyenne des cinq rats ayant reçu de l'acide ascorbique baisse de 130 mm. de Hg. à 103 mm. Hg., soit une chute de 26%,



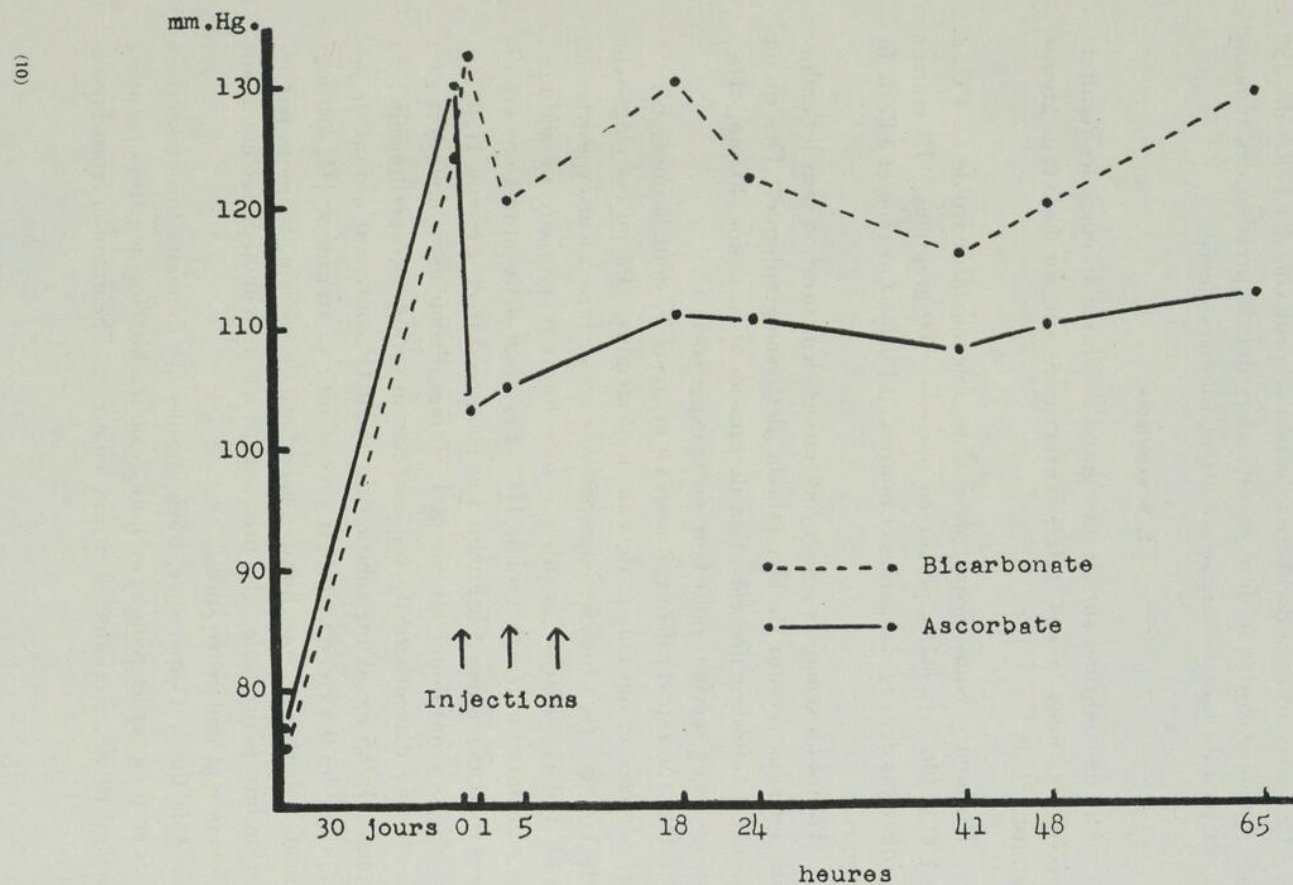


Figure 6. — Effet de l'acide ascorbique sur l'hypertension due à une longue exposition au froid.

tandis que celle des animaux traités au bicarbonate passe de 124 à 132 mm. de Hg., soit une élévation non significative de 7%.

65 heures après la première injection on peut voir que l'effet des 150 mgs d'acide ascorbique dure encore, alors que la pression des témoins ayant reçu du bicarbonate se maintient toujours élevée.

## 2. 2<sup>e</sup> expérience

Afin de confirmer sur un plus grand nombre d'animaux les résultats précédents, nous avons refait l'expérience sur un nouveau groupe de rats.

*Protocole.* Nous avons placé dans une chambre froide ( $-4^{\circ}\text{C.}$  à  $+1^{\circ}\text{C.}$ ), 126 rats mâles pesant en moyenne 300 grammes. Ils étaient gardés dans des cages séparées et nourris au Purina *Fox chow* et à l'eau du robinet.

Toutes les semaines nous avons mesuré leur pression sans les endormir, en nous servant de la méthode pléthysmographique. Dès qu'un animal manifestait une élévation de pression d'au moins 40 mm. Hg., nous nous en servions pour faire notre expérience.

Des 126 rats du début, il nous en est resté 27 dont la queue n'était pas nécrosée et qui étaient devenus hypertendus. Parmi ces vingt-sept rats, cinq ont reçu tous les jours par voie orale, durant leur exposition au froid, 150 mg. d'acide ascorbique sous forme d'ascorbate de sodium ; ces cinq rats forment le groupe III. Les vingt-deux autres ont été divisés en deux groupes : le groupe I en comprend 16 et le groupe II, 6.

Nous avons donné au groupe I, 50 mgs d'acide ascorbique (0.5 c.c.) sous forme d'ascorbate de sodium, par injection intrapéritonéale ; au groupe II, 0.5 c.c. d'une solution de  $\text{NaHCO}_3$  contenant autant de sodium que les 0.5 c.c. d'ascorbate de sodium ; et au groupe III, 150 mgs d'acide ascorbique, sous forme d'ascorbate de sodium, toujours par injection intrapéritonéale. La pression fut mesurée immédiatement avant l'injection et une heure après.

A la fin de l'expérience, quelques-uns des animaux furent sacrifiés pour en prélever les reins et en faire l'examen histologique après les avoir fixés au Bouin, sectionnés à  $5\ \mu$  et colorés à l'hémalum-érythrosine-safran.



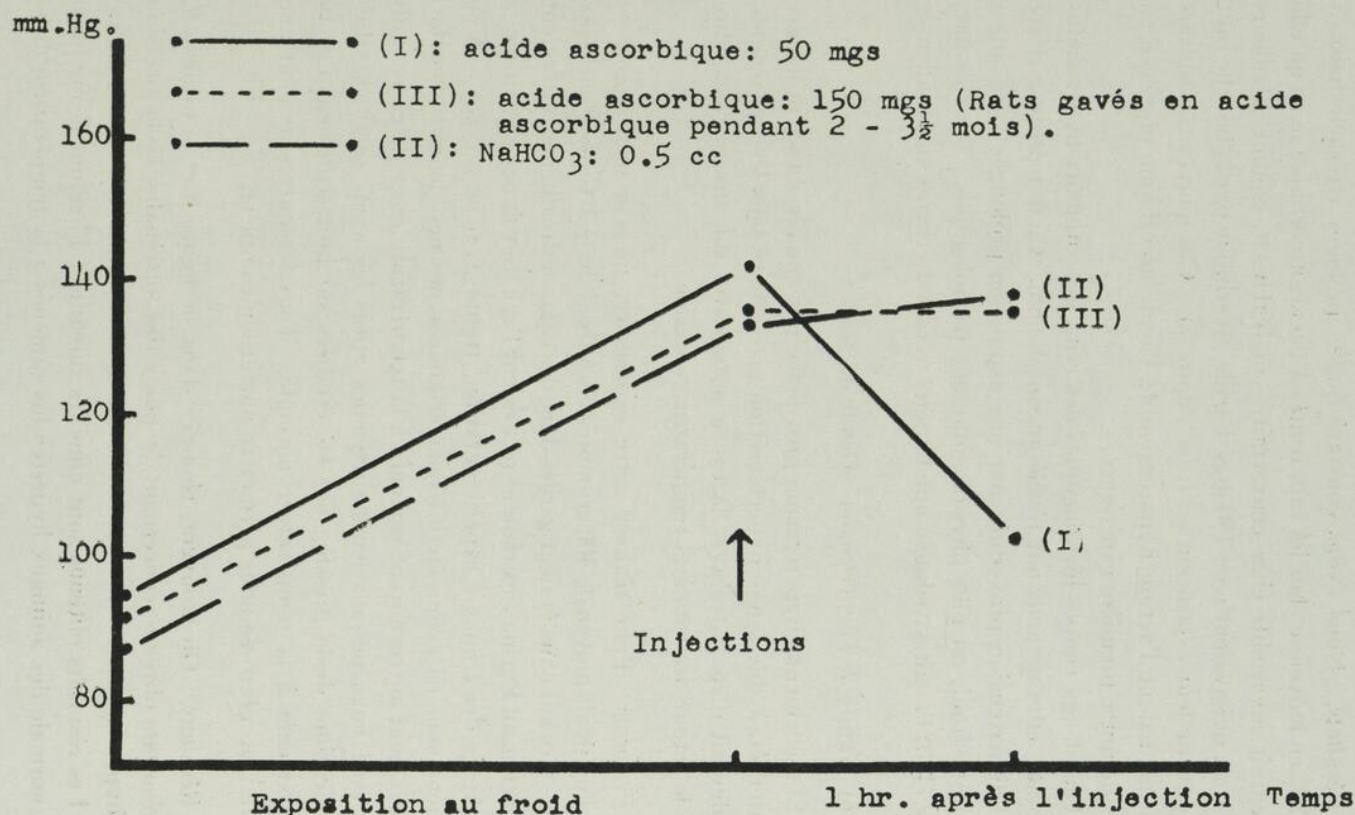


Figure 7. — Effet de l'acide ascorbique sur l'hypertension provoquée par une longue exposition au froid.

*Résultats.* Nous avons constaté que la pression artérielle baissait de 27% en moyenne chez les rats traités à l'acide ascorbique mais qu'elle demeurait invariable chez ceux traités au  $\text{NaHCO}_3$ , comme d'ailleurs chez ceux qui avaient reçu 150 mgs d'acide ascorbique par la bouche tout le temps de leur exposition au froid (figure 7). Ces nouveaux résultats confirment donc l'action hypotensive de l'acide ascorbique observée au cours de notre première expérience.

Quant aux coupes histologiques des reins des animaux hypertendus examinés, elles ne nous ont révélé aucune lésion. Ce fait porte à croire que l'hypertension provoquée par une exposition prolongée à un *stress* tel que le froid, est plus physiologique que pathologique. Pour sa part Selye (170) l'avait attribué à une hypersécrétion du cortex surrénalien.

*b) Nature de l'hypertension obtenue au froid :*

Si réellement l'hypertension provoquée par une résistance prolongée au froid était due à une hypersécrétion glandulaire sans lésions rénales, elle devrait disparaître avec la cause responsable du *stress*, c'est-à-dire avec le retour des rats à la température normale.

*Protocole.* Pour réaliser cette expérience, nous avons exposé 54 rats d'un poids moyen de 300 grammes à un froid de  $-2^\circ\text{C}$ . pendant deux mois. Ces animaux étaient gardés dans des cages individuelles, et étaient maintenus au Purina *Fox chow* et recevaient l'eau du robinet *ad libitum*.

Après deux mois d'expérimentation, trente avaient survécu. A ce moment nous en avons sacrifié onze et nous avons pesé leurs surrénales. Les dix-neuf autres furent ramenés à la température normale et un mois plus tard nous pesions leurs surrénales après les avoir sacrifiés. Les modifications de la pression ont été étudiées sur huit seulement des 19 rats ramenés à la température normale. Tous les autres avaient une queue trop nécrosée pour permettre une étude complète.

*Résultats.* On trouvera, résumés dans la figure 8 et le tableau 9, les résultats obtenus concernant le poids des surrénales et la pression des hypertendus.

Les résultats obtenus sont donc les suivants : 1° retour à une pression normale des animaux hypertendus ramenés à la température de la



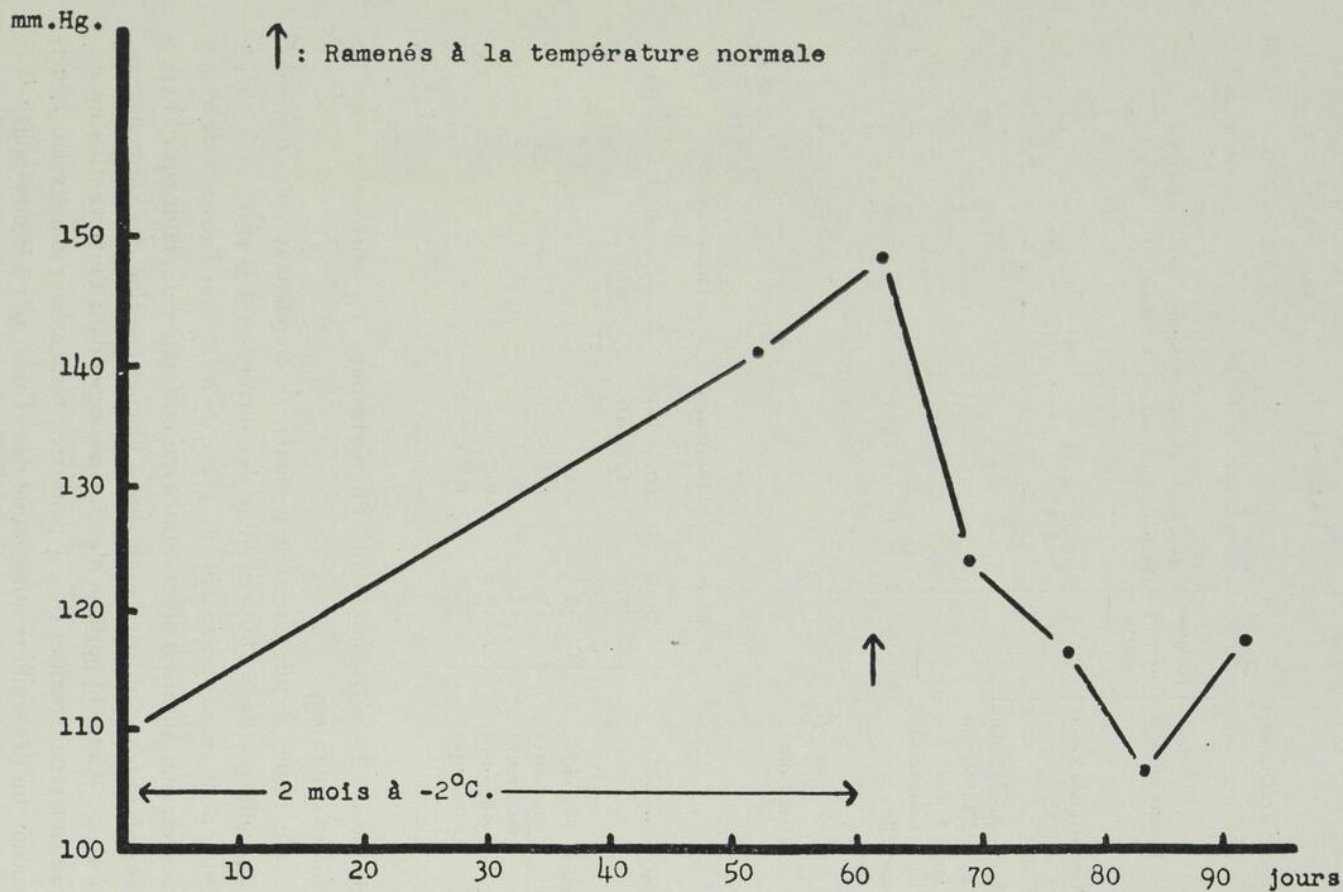


Figure 8. — Influence d'un retour à la température normale sur l'hypertension causée par une exposition de 2 mois à  $-2^{\circ}\text{C}.$

TABLEAU 9

*Surrénales :*

| TRAITEMENT                                                                                     | NOMBRE<br>D'ANI-<br>MAUX | POIDS<br>INITIAL | POIDS<br>FINAL | SURRÉNALES<br>(mgm.) | DIFFÉ-<br>RENCE | t   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|----------------|----------------------|-----------------|-----|
| Rats exposés 2 mois<br>à - 2°C. ....                                                           | 11                       | 294              | 265            | $44.43 \pm 3.5$      | 10.6            | 2.8 |
| Rats exposés 2 mois<br>à - 2°C. et en-<br>suite 1 mois à la<br>la température<br>normale. .... | 19                       | 301.0            | 333.8          | $33.8 \pm 1.4$       |                 |     |

*Pressions :*

|                    | DATE         | PRESSIONS                      | DIFFÉRENCE | t      |
|--------------------|--------------|--------------------------------|------------|--------|
| Entrée au froid :  | 29/6<br>20/8 | $110 \pm 5.0$<br>$142 \pm 4.0$ | + 38.7     | 5.3    |
| Sortie du froid :  | 29/8         | $148.7 \pm 5.4$                |            | - 32.2 |
| 1 sem. après. .... | 5/9          | $124 \pm$                      |            |        |
| 2 sem. après. .... | 13/9         | $117 \pm$                      |            |        |
| 3 sem. après. .... | 19/9         | $107 \pm 6.7$                  |            |        |
| 4 sem. après. .... | 27/9         | $117.5 \pm 10.8$               |            |        |

chambre ; 2° régression dans l'hypertrophie des surrénales sous les mêmes conditions.

Ce retour à une pression normale accompagnant une régression concomitante dans l'hypertrophie des surrénales à la suite de la disparition de la cause responsable du *stress*, de même que l'absence de lésions rénales, sont autant d'observations qui nous portent à croire que l'hypertension obtenue au froid était due à l'hypersécrétion des hormones corticales. Cette hypothèse n'exclut pas cependant l'intervention du mécanisme rénal (rénine) car, il peut très bien exister dans cette hypertension un déséquilibre quelconque dans l'activité ou le métabolisme des



tissus rénaux sans qu'aucune lésion n'apparaisse encore au microscope, c'est-à-dire sans qu'aucun changement dans la forme des cellules ne soit encore visible.

## 2. HYPERTENSION DUE A UN EXCÈS DE NaCl DANS L'EAU DE BOISSON :

*Protocole.* Nous avons donné pendant 3½ mois du NaCl à 1% comme eau de boisson à 16 rats mâles d'un poids moyen de 300 grammes et nous avons observé que six d'entre eux manifestaient une élévation de pression moyenne de 65 mm. de Hg. au bout de ce laps de temps.

Après avoir vérifié, pendant quelques jours, que cette haute pression se maintenait définitivement à un niveau très élevé au-dessus de la normale, nous avons donné à ces animaux, par injection intrapéritonéale, 150 mgs d'acide ascorbique sous forme d'ascorbate de Na.

Immédiatement avant l'injection, de même qu'une heure et 19 heures plus tard, nous avons mesuré leur pression.

*Résultats.* Voici, résumés dans la figure 9 et le tableau 10, les résultats de cette expérience. On y voit que l'acide ascorbique abaisse sensiblement cette hypertension et que dix-neuf heures après son administration, son effet hypotenseur se fait encore sentir.

Quelle que soit l'étiologie de cette hypertension, notons pour le moment que l'acide ascorbique abaisse sensiblement cette élévation de pression.

## 3. HYPERTENSION DUE A UNE COMPRESSION RÉNALE :

*Protocole.* Nous avons provoqué cette hypertension en nous servant de la méthode décrite par Grollman (77). Cette méthode consiste à comprimer un rein au cours d'une première opération ; après avoir dégagé le rein de sa capsule, on l'entoure d'un fil de coton n° 10 en faisant une figure de huit et on serre suffisamment pour comprimer le rein sans que le fil pénètre dans le tissu rénal ; au cours d'une deuxième opération, effectuée 12 jours après la première, on enlève l'autre rein.

Les opérations ont été faites sans asepsie si ce n'est qu'avant de coudre la plaie nous y avons saupoudré du sulfathiazole.

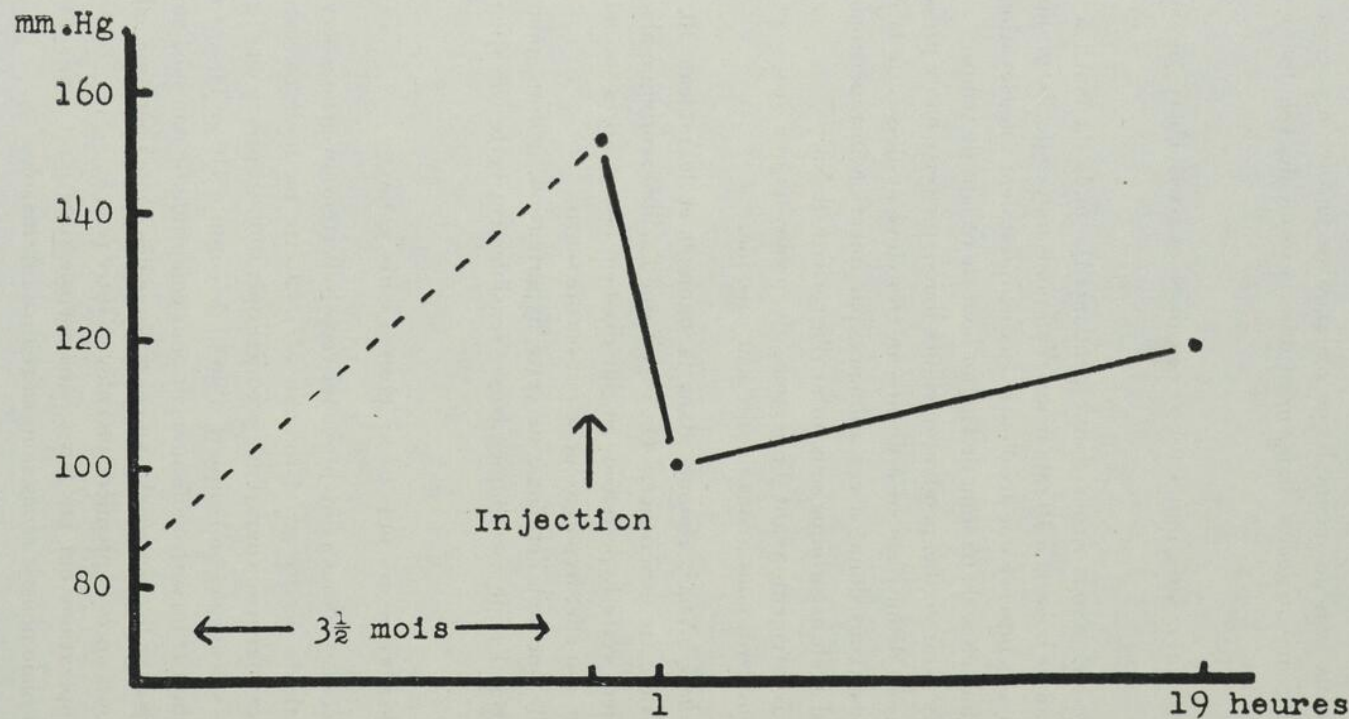


Figure 9. — Effet de l'acide ascorbique sur l'hypertension causée par un excès de NaCl dans l'eau de boisson.



TABLEAU 10

*Influence de l'acide ascorbique  
sur l'hypertension causée par du NaCl à 1% pris comme boisson.*

| N°           | POIDS<br>INITIAL<br>(grs) | POIDS<br>APRÈS<br>3½ MOIS<br>(grs) | PRESSON<br>INITIALE<br>(mm. Hg.) | PRESSON<br>APRÈS<br>3½ MOIS<br>(mm. Hg.) | INJECTION<br>DE 150 MGS<br>A.C. ASC.<br>(c.c.) | PRESSON<br>1 HEURE<br>APRÈS<br>(mm. Hg.) | PRESSON<br>19 HEURES<br>APRÈS<br>(mm. Hg.) |
|--------------|---------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1            | 325                       | 408                                | 72                               | 132                                      | 0.6                                            | 102                                      | 132                                        |
| 2            | 321                       | 398                                | 66                               | 160                                      | 0.6                                            | 108                                      | 150                                        |
| 3            | 287                       | 413                                | 98                               | 130                                      | 0.6                                            | 66                                       | 86                                         |
| 4            | 264                       | 395                                | 98                               | 140                                      | 0.6                                            | 80                                       | 90                                         |
| 5            | 275                       | 422                                | 82                               | 150                                      | 0.6                                            | 132                                      | 134                                        |
| 6            | 299                       | 428                                | 76                               | 172                                      | 0.6                                            | 90                                       | 120                                        |
| Moyenne..... | 295                       | 411                                | 82                               | 147                                      |                                                | 96                                       | 119                                        |

Nous avons employé des rats mâles d'un poids moyen de 200 grammes. Le reste du protocole est identique à celui des deux expériences précédentes. Dès qu'un animal manifestait de l'hypertension soutenue pendant quelques jours, nous lui injectons par voie intrapéritonéale 50 mgs d'acide ascorbique sous forme d'ascorbate de Na, et 1 heure après nous mesurons de nouveau sa pression.

Nous avons ensuite sacrifié tous les animaux et prélevé les organes qui, à l'examen macroscopique, paraissaient anormaux ; nous les avons fixés au Bouin et colorés à l'hématoxyline-éosine-bleu de méthylène et au Mallory.

### Résultats :

*Examens microscopique.* Chez 8 de ces rats hypertendus opérés 5 ou 6 mois auparavant, nous avons observé les mêmes lésions rénales et vasculaires déjà décrites par Selye (179) et Masson (115).

Ces lésions consistaient surtout en une dilatation modérée des tubules, avec un épithélium aplati, des cellules atrophiées et des magmas albumineux, des glomérules élargis où l'on observe un début d'hyalinisation de l'artériole afférente s'étendant parfois jusqu'entre les anses vasculaires. Chez quelques-uns nous avons observé une panartérite au sein du mésentère.

*Effets de l'acide ascorbique.* On peut voir, par le tableau 11, que dès le douzième jour après la première opération (compression d'un rein) les rats 2, 264 et 262 étaient déjà hypertendus. L'injection intrapéritonéale de 50 mgs d'acide ascorbique, sous forme d'ascorbate de sodium, eut pour effet de provoquer au bout d'une heure une chute de pression très marquée chez ces animaux. Mais dès 8 heures après l'injection, ceux-ci étaient de nouveau hypertendus (figure 10). Le lendemain, l'injection de 0.5 c.c. de  $\text{NaHCO}_3$ , n'eut aucun effet sur la pression de ces mêmes rats.

Comme en rend compte le tableau 12, l'acide ascorbique eut le même effet sur les rats : 257, 254, 249, 200 et 258, chez qui l'hypertension n'est apparue qu'après néphrectomie du rein droit, opération entreprise 12 jours après la compression du rein gauche. Quelques-uns reçurent du



TABLEAU 11

*Influence de l'acide ascorbique  
sur la pression des rats rendus hypertendus  
par compression rénale unilatérale*

| N°   | 3/11<br>PRESSION | 15/11<br>PRESSION | 17/11<br>PRESSION | 17/11                                               | 1<br>HEURE<br>APRÈS<br>PRESSION | 2<br>HEURES<br>APRÈS<br>PRESSION | 4<br>HEURES<br>APRÈS<br>PRESSION | 8<br>HEURES<br>APRÈS<br>PRESSION | 24<br>HEURES<br>APRÈS<br>PRESSION | 18/11                                                              | 1<br>HEURE<br>APRÈS<br>PRESSION | 24<br>HEURES<br>APRÈS<br>PRESSION |
|------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 2    | 126              | 160               | 164               | Inj. intra-<br>péritonéale<br>de 50 mgs<br>Ac. asc. | 92                              | 136                              | 142                              | 166                              | 170                               | Inj. intra-<br>péritonéale<br>de 0.5 c.c.<br>de NaHCO <sup>3</sup> | 170                             | 174                               |
| 264  | 110              | 178               | 150               |                                                     | 96                              | 90                               | 110                              | 134                              | 150                               |                                                                    | 152                             | 164                               |
| 262  | 124              | 160               | 168               |                                                     | 138                             | 124                              | 122                              | 148                              | 170                               |                                                                    | 172                             | 164                               |
| Moy. | 120              | 166               | 160               |                                                     | 108                             | 117                              | 124                              | 149                              | 163                               |                                                                    | 164                             | 167                               |

N. B. — Les rats ont été opérés le 3/11.

NaCl à 1% comme eau de boisson, afin de précipiter l'apparition de l'hypertension (Cf. tableau 12).

L'injection de  $\text{NaHCO}_3$  aux n° 9 et 267 n'eut aucun effet sur leur pression.

Enfin, 6½ à 7 mois après le début de l'expérience, l'injection de 50 mgs d'acide ascorbique aux 5 derniers rats traités de la façon indiquée dans le tableau 12, n'eut aucun effet sur leur pression. On remarquera que les trois derniers sont les mêmes que les n°s 2, 254, et 200 du début

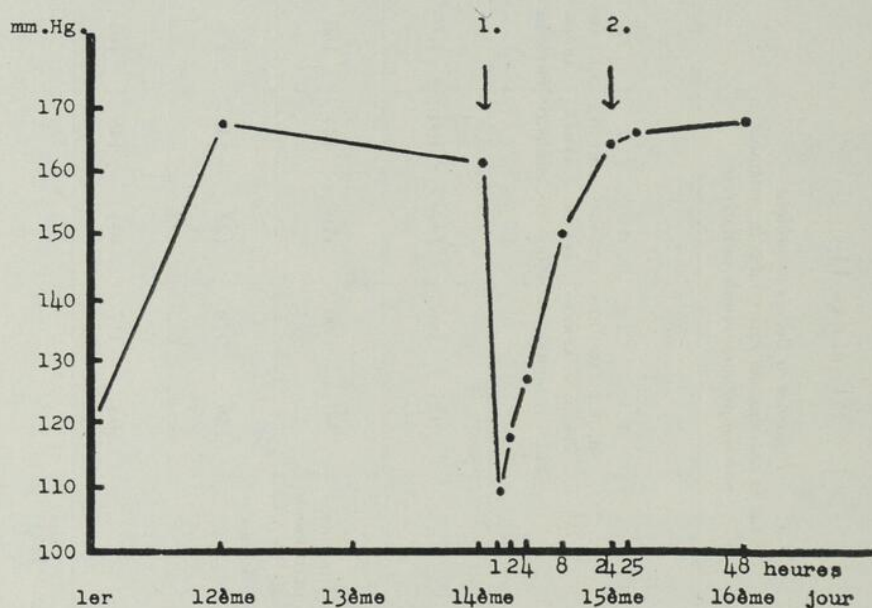


Figure 10. — Effet de l'acide ascorbique sur la pression des rats rendus hypertendus par compression rénale unilatérale.

1. Injection : Acide ascorbique
2. Injection :  $\text{NaHCO}_3$ .

chez qui l'acide ascorbique avait diminué la pression alors qu'ils n'avaient été opérés que depuis peu.

Nous avons constaté, chez ces cinq derniers animaux, des lésions assez avancées. Les signes + dans le tableau 12 rendent compte d'une façon arbitraire et grossière de la sévérité des lésions chez chaque animal étudié.



TABLEAU 12

| N°  | TRAITEMENTS                            | PRES-<br>SION<br>INI-<br>TIALE | PRES-<br>SION<br>APRÈS<br>TRAITE-<br>MENT | INJEC-<br>TION     | 1<br>HEURE<br>APRÈS | DIFFÉ-<br>RENCE | LÉSIONS |
|-----|----------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|---------|
| 2   | Compression<br>d'un rein :<br>12 jours | 126                            | 164                                       | Asc. Na            | 92                  | - 72            |         |
| 264 |                                        | 110                            | 150                                       | »                  | 96                  | - 54            |         |
| 262 |                                        | 124                            | 168                                       | »                  | 138                 | - 30            |         |
| 257 |                                        | 114                            | 196                                       | »                  | 128                 | - 68            |         |
| 254 |                                        | 98                             | 156                                       | »                  | 136                 | - 20            |         |
| 9   |                                        | 122                            | 160                                       | NaHCO <sup>3</sup> | 164                 | + 4             |         |
| 267 |                                        | 118                            | 156                                       | »                  | 150                 | - 6             |         |
| 249 |                                        | 82                             | 168                                       | Asc. Na            | 130                 | - 38            | ++      |
| 200 |                                        | 104                            | 142                                       | »                  | 106                 | - 36            | -       |
| 258 |                                        | 88                             | 182                                       | »                  | 136                 | - 46            | -       |
| 266 |                                        | 80                             | 130                                       | »                  | 130                 | 0               | +++     |
| 245 |                                        | 92                             | 146                                       | »                  | 138                 | - 8             | +       |
| 254 |                                        | 98                             | 162                                       | »                  | 156                 | - 6             | ++++    |
| 200 |                                        | 104                            | 160                                       | »                  | 162                 | + 2             | ++++    |
| 2   |                                        | 126                            | 140                                       | »                  | 150                 | + 10            | +       |

L'effet de l'acide ascorbique sur la pression des différents groupes de rats est résumé dans la figure 11.

D'après ces résultats on peut voir que l'acide ascorbique exerce encore ici son effet hypotenseur sauf dans les cas où les lésions rénales et vasculaires sont trop avancées.

#### 4. HYPERTENSION DUE A L'INJECTION DE DÉSOXYCORTICOSTÉRONÉ (D.C.A.) : \*

##### *a) Effet de l'injection d'acide ascorbique :*

Dans le but toujours d'établir une relation étroite entre l'action hypotensive de l'acide ascorbique et le cortex surrénalien, nous avons dans cette dernière expérience étudié l'effet de l'acide ascorbique sur l'hypertension produite par injections d'une hormone du cortex surrénalien, la désoxycorticostérone. Cette hypertension, que l'on qualifie d'hormonale, reproduit d'après Selye et d'autres auteurs, celle qui apparaît lorsqu'il y a hypersécrétion du cortex de la surrénale.

*Protocole.* Nous avons suivi pour cette expérience, le même protocole que celui décrit par Selye (179) et employé par Masson (115). Nous avons en effet néphrectomisé unilatéralement 70 rats femelles de 135 grammes. Comme eau de boisson, ils ont reçu du NaCl à 1% durant toute la durée de l'expérience. Ils ont été nourris au Purina et gardés dans des cages séparées.

Pendant quatorze jours, tous ces animaux reçurent quotidiennement 2.5 mgs de D.C.A. en suspension dans l'eau, par injection sous-cutanée (volume 0.1 c.c.).

Au moyen d'un pléthysmographe, nous avons mesuré la pression de tous nos animaux, sans les endormir, le 1<sup>er</sup>, le 7<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour de l'expérience, de même qu'une heure après les injections d'acide ascorbique et de NaHCO<sub>3</sub> données le dernier jour à différents groupes.

Nos animaux furent divisés en trois groupes ; ceux du 1<sup>er</sup> groupe reçurent le 14<sup>e</sup> jour de l'expérience une injection intrapéritonéale de 50 mgs d'acide ascorbique sous forme d'ascorbate de Na, ceux du 2<sup>e</sup> groupe une injection intrapéritonéale de 130 mgs d'acide ascorbique

\* Cette substance nous a été gracieusement fournie par la Maison Ciba, de Mont-réal.



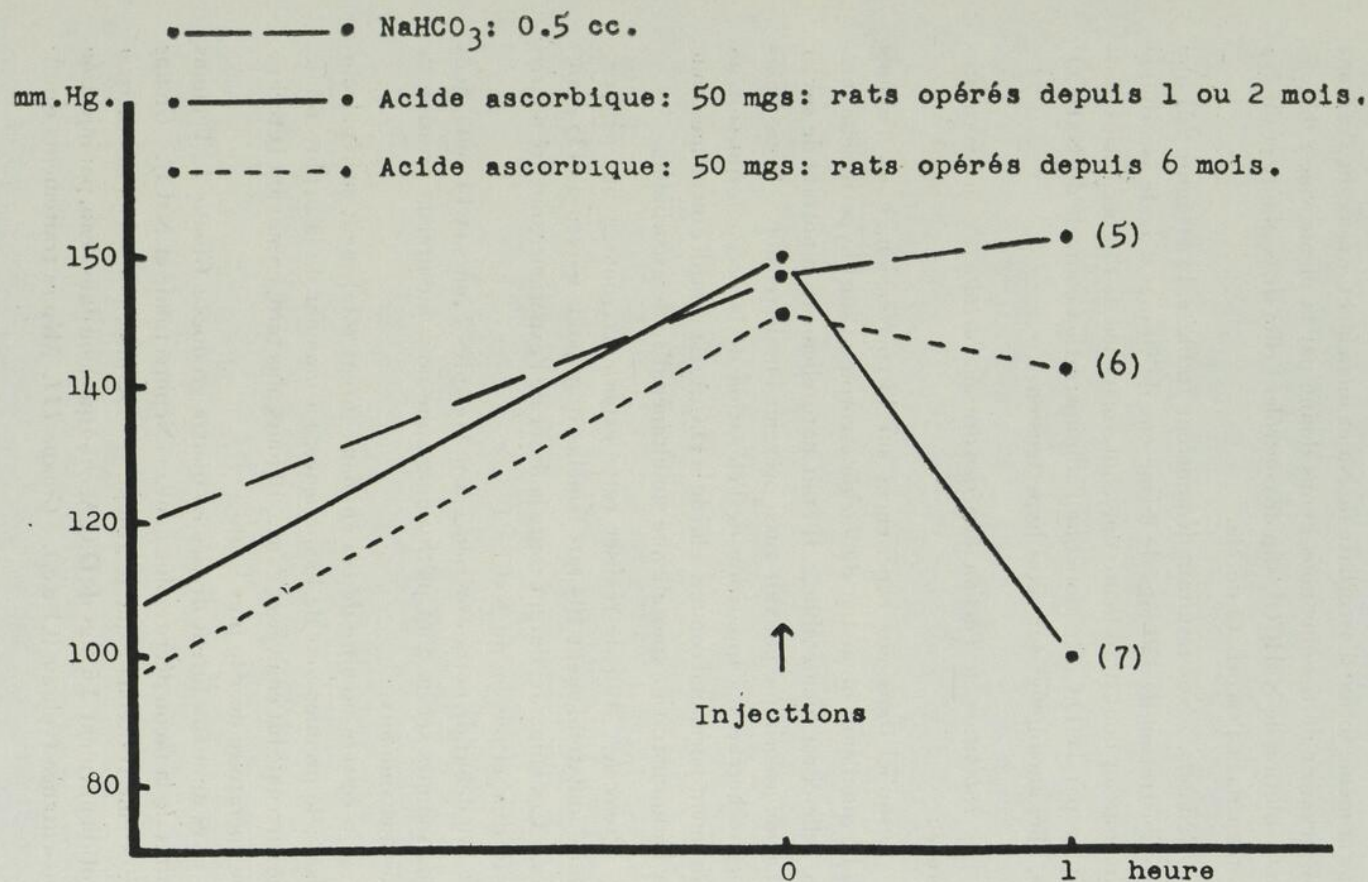


Figure 11. — Effet de l'acide ascorbique sur l'hypertension rénale expérimentale.  
Entre parenthèses : nombre d'animaux.

sous la même forme d'ascorbate de Na et finalement à ceux du 3<sup>e</sup> groupe qui servaient de témoins nous avons donné par la même voie : 0.5 c.c. d'une solution de  $\text{NaHCO}_3$ , afin de contrôler l'effet de la piqûre et du Na contenu dans l'ascorbate de Na.

*Résultats.* Nos résultats démontrent (tableau 13 et figure 12) que l'administration de 130 mgs de même que de 50 mgs d'acide ascorbique provoque au bout d'une heure une chute marquée de l'hypertension provoquée par la D.C.A., alors que l'administration contrôlée de  $\text{NaHCO}_3$  n'a, elle, aucun effet sur cette hypertension.

*b) Inhibition de l'action hypertensive de l'acétate de désoxycortico-stérone :*

Jusqu'ici dans nos expériences sur l'hypertension, nous n'avions étudié que l'effet immédiat de l'acide ascorbique sur l'hypertension lorsque celle-ci est bien établie. Il était naturellement important de savoir si l'acide ascorbique pouvait aussi prévenir l'hypertension. Nous avons alors recherché si l'apparition de l'élévation de la pression qui suit un traitement hormonal comme celui de la D.C.A. est retardée ou même abolie par l'administration quotidienne simultanée d'acide ascorbique.

*Protocole.* Afin de réaliser cette expérience, nous avons néphrectomisé unilatéralement 104 rats femelles d'un poids moyen de 135 grammes. Ces animaux, durant toute la durée de l'expérience, ont été nourris au Purina, et ont bu du NaCl à 1%.

Au début de notre expérience, comme après 7 jours et 14 jours, nous nous sommes servis d'un pléthysmographe pour mesurer la pression de tous nos animaux.

Un certain nombre de ces animaux furent totalement surrénalectomisés ; le premier jour de l'expérience, au moment de la néphrectomie, une surrénale fut enlevée et l'autre, 10 jours plus tard, en suivant la technique opératoire décrite plus haut.

Les animaux furent divisés en quatre groupes : *Groupe I.* Témoins traités de la façon décrite plus haut. (Néphrectomie et NaCl). *Groupe II.* Même traitement que le groupe I. De plus, ces animaux ont reçu quotidiennement 2.5 mgs de D.C.A. en suspension dans l'eau, par injection sous-cutanée (volume 0.1 c.c.). *Groupe III.* Mêmes traitements que le



TABLEAU 13

*Effet de l'injection d'acide ascorbique à des animaux rendus hypertendus  
par l'administration sous-cutanée de D.C.A. pendant 14 jours*

| GROU-<br>PES | TRAITEMENTS                                                                                                | PRESSI-<br>ON<br>INITIALE<br>(mm. Hg.) | PRESSI-<br>ON<br>APRÈS<br>7 JOURS<br>(mm. Hg.) | PRESSI-<br>ON<br>APRÈS<br>14 JOURS<br>(mm. Hg.) | INJECTIONS<br>LE 14 <sup>e</sup><br>JOUR | PRESSI-<br>ON<br>1 HEURE<br>APRÈS<br>(mm. Hg.) | DIFFÉ-<br>RENCE<br>(mm. Hg.) | t    |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|------|
| I<br>(15)    | Néphrectomie unilatérale<br>Boisson : NaCl : 1%<br>D.C.A. : 2.5 mg./jr s. c.                               | 90.4                                   | 106.3                                          | 125.0<br>± 4.6 *                                | 50 mgs<br>Ac. asc.                       | 109.6<br>± 3.6                                 | - 15.4                       | 2.6  |
| II<br>(17)   | Néphrectomie unilatérale<br>Boisson : NaCl : 1%<br>D.C.A. : 2.5 mg./jr s. c.                               | 104.0                                  | 121.5                                          | 137.6<br>± 4.2                                  | 130.0 mgs<br>Ac. asc.                    | 114.0<br>± 4.2                                 | - 23.6                       | 4.0  |
| III<br>(15)  | Néphrectomie unilatérale<br>Boisson : NaCl : 1%<br>D.C.A. : 2.5 mg./jr s. c.                               | 106.1                                  | 125.6                                          | 137.0<br>± 5.2                                  | 0.5 c.c.<br>NaHCO <sup>3</sup>           | 137.5<br>± 6.0                                 | + 0.5                        | 0.06 |
| IV<br>(23)   | Néphrectomie unilatérale<br>Surrénalectomie bilatérale<br>D.C.A. : 2.5 mg./jr s. c.<br>Boisson : NaCl : 1% | 100.0                                  | 121.2                                          | 144.8<br>± 2.7                                  | 130.0 mg.<br>As. asc.                    | 139.0<br>± 3.9                                 | - 5.8                        | 1.2  |

Entre parenthèses : nombre d'animaux.

\* Erreur standard.

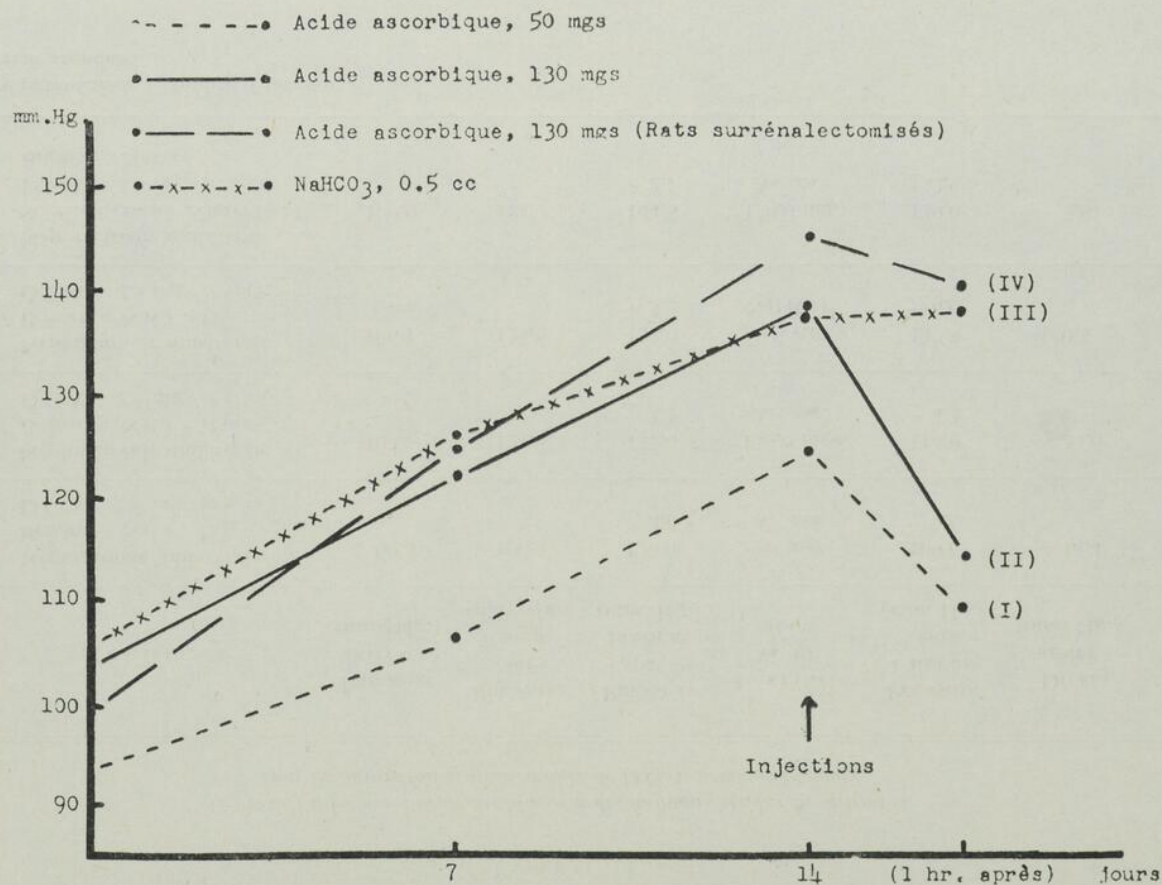


Figure 12. — Effet de l'acide ascorbique sur l'hypertension due à l'acétate de désoxycorticostérone.



groupe II. Mais en plus des injections de D.C.A., ces animaux ont reçu par la bouche 160 mgs d'acide ascorbique sous forme d'ascorbate de sodium ; 4 fois par jour, on les gavait de 0.2 c.c. d'une solution d'acide ascorbique à 20%. Groupe IV. Mêmes traitements que le groupe II. Mais en plus, ces animaux avaient subi une *surrénalectomie bilatérale*.

*Résultats.* Après une semaine, comme le fait voir le tableau 14, l'injection de D.C.A. provoque dans les groupes II et IV une élévation de pression comparable. Par contre, chez le groupe III où les rats reçoivent en plus de l'acide ascorbique, comme chez le groupe témoin, la pression ne varie pas. L'acide ascorbique inhibe donc complètement l'action hypertensive de la D.C.A.

TABLEAU 14

*Effet de l'acide ascorbique et de la surrénalectomie unilatérale sur l'hypertension provoquée par injection de D.C.A. pendant 7 jours*

| GROU-<br>PES | TRAITEMENTS                                   | PRESSI<br>ON<br>INITIALE<br>(mm. Hg.) | PRESSI<br>ON<br>APRÈS<br>7 JOURS<br>(mm. Hg.) | ÉLÉVATION<br>DE<br>PRESSI<br>ON<br>(mm. Hg.) | DIFFÉRENCE<br>D'ÉLÉVATION<br>DE PRESSI<br>ON | t   |
|--------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----|
| I<br>(29) *  | Témoins                                       | 100.0                                 | 104.8                                         | + 4.8<br>t = 0.7                             | + 3.1                                        | 1.0 |
| II<br>(20)   | D.C.A.                                        | 102.6                                 | 120.7                                         | + 18.1<br>t = 5.5                            |                                              |     |
| III<br>(29)  | D.C.A.<br>+<br>Acide ascorbique               | 102.5                                 | 104.8                                         | + 2.3<br>t = 0.5                             |                                              |     |
| IV<br>(23)   | D.C.A.<br>+<br>Surrénalectomie<br>unilatérale | 100.0                                 | 121.2                                         | + 21.2<br>t = 6.5                            |                                              |     |

\* Nombre d'animaux.

$$t = \sqrt{\frac{\text{Différence}}{\left(\frac{\sigma \times 1}{\sqrt{N_1 - 2}}\right)^2 + \left(\frac{\sigma \times 2}{\sqrt{N_2 - 2}}\right)^2}}$$

Mais après deux semaines (tableau 15), on observe chez le groupe III qui reçoit à la fois de l'acide ascorbique et de la D.C.A., une élévation de pression de 16.6 mm. Hg. qui est très significative. Cette élévation de pression est cependant de beaucoup inférieure à celles des groupes II et IV traités seulement à la D.C.A. Comme le démontre l'analyse statistique, les différences entre ces élévations de pression sont très significatives.

TABLEAU 15

*Effet de l'acide ascorbique et de la surrénalectomie  
sur l'hypertension provoquée par injection de D.C.A. pendant 14 jours*

| GROU-<br>PES | TRAITEMENTS                                  | PRESSI<br>ON<br>INITIALE<br>(mm. Hg.) | PRESSI<br>ON<br>APRÈS<br>14 JOURS<br>(mm. Hg.) | ÉLÉVATION<br>DE<br>PRESSI<br>ON<br>(mm. Hg.) | DIFFÉRENCES | t   |
|--------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|-----|
| I<br>(29) *  | Témoins                                      | 100.0                                 | 103.3                                          | + 3.3                                        |             |     |
| II<br>(29)   | D.C.A.                                       | 104.4                                 | 134.9                                          | + 30.5                                       |             | 3.0 |
| III<br>(25)  | D.C.A.<br>+<br>Acide<br>ascorbique           | 101.4                                 | 118.0                                          | + 16.6<br>t = 3.9                            |             | 2.9 |
| IV<br>(23)   | D.C.A.<br>+<br>Surrénalectomie<br>bilatérale | 100.0                                 | 144.8                                          | + 44.8                                       |             | 5.8 |

\* Nombre d'animaux.

De plus on remarque, comme l'a déjà observé Friedman (54), que les animaux surrénalectomisés sont plus sensibles à l'action hypertensive de la D.C.A. On observe en effet contre les animaux normaux et les surrénalectomisés traités par la même quantité de D.C.A., une différence d'élévation de pression de 14 mm. Hg. qui est statistiquement significative.

La figure 13 résume tous les résultats que nous venons de rapporter.



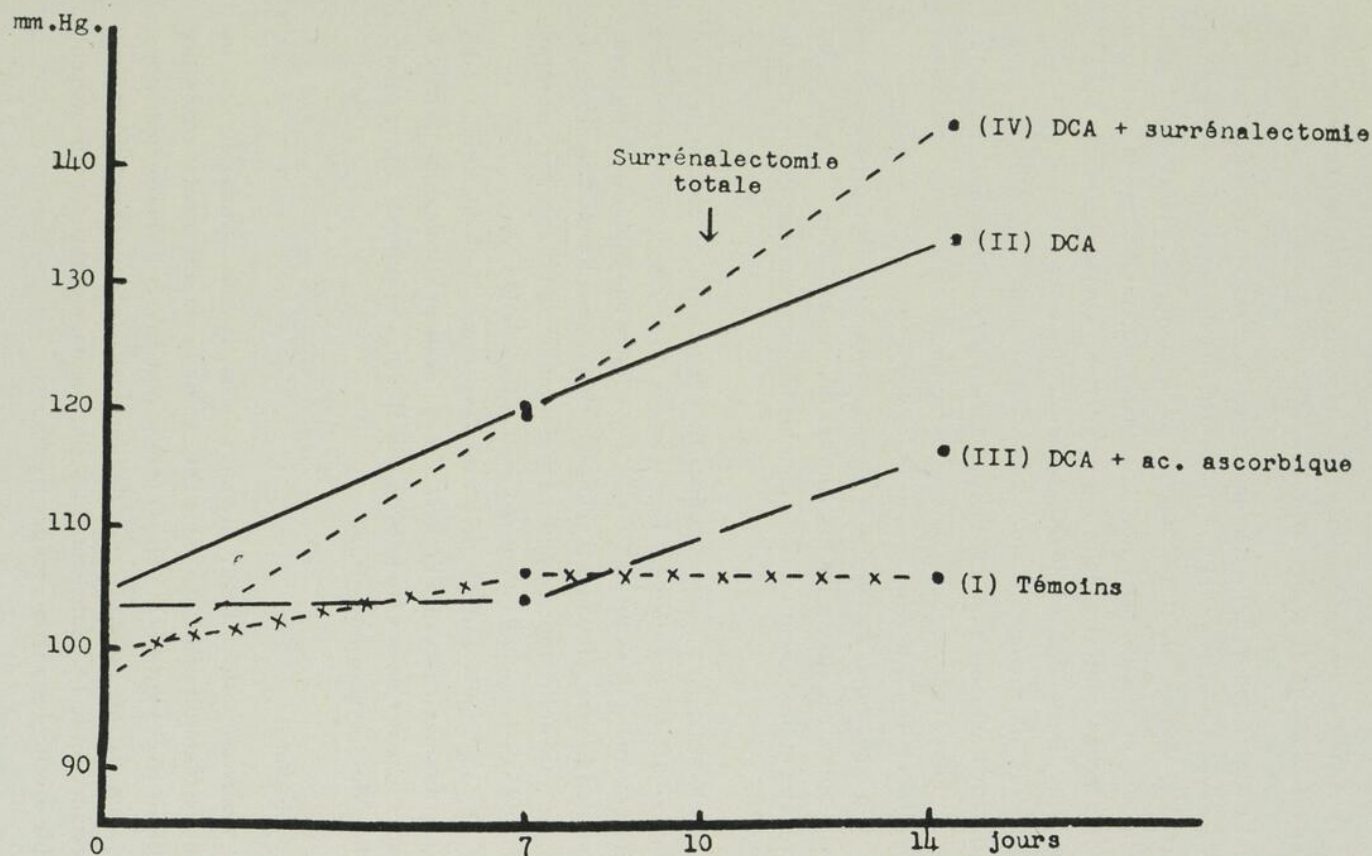


Figure 13. — Effet de l'acide ascorbique et de la surrénalectomie totale sur l'hypertension provoquée par injection de D.C.A.

*c) Action de l'acide ascorbique sur les effets vasculaires, cardiaques et rénaux de l'acétate de désoxycorticostérone :*

Friedman (56 et 57) a démontré que chez les rats traités à l'acétate de désoxycorticostérone (D.C.A.), des extraits lipidiques du cortex de la surrénale, donnés en fortes doses, préviennent les effets vasculaires, cardiaques et rénaux mais non l'hypertension, tandis que la cortisone produit l'effet contraire : elle inhibe l'action hypertensive de la D.C.A. sans prévenir ses effets sur le rein, le cœur et les vaisseaux.

Ayant déjà constaté que l'acide ascorbique reproduisait l'effet inhibiteur de la cortisone sur l'hypertension produite par injection de la D.C.A., nous avons voulu savoir si le même phénomène se répéterait dans le cas des effets sur le rein, le cœur et les vaisseaux.

Chez les animaux employés au cours des expériences précédentes, nous avons à cet effet tracé des courbes de croissance, pesé le rein et les surrénales et finalement fait l'examen histologique du rein, du cœur et du pancréas.

*Protocole.* Aux quatre groupes de l'expérience précédente nous en avons ajouté un cinquième. Les animaux de ce groupe néphrectomisés unilatéralement et ayant du NaCl à 1% comme eau de boisson, reçurent pendant 14 jours : 160 mgs d'acide ascorbique sous forme d'ascorbate de Na par voie orale, tout comme ceux du deuxième groupe, mais contrairement à ces derniers ils n'ont pas été traités à la D.C.A.

Dix sept jours après le début de l'expérience, tous les animaux ont été sacrifiés par asphyxie à l'éther. Pour l'examen histologique, le rein, le cœur et le pancréas ont été fixés dans le Bouin, sectionnés à 5  $\mu$  et colorés à l'hémalum-érythrosine-safran.

*Résultats :*

*Poids du corps.* Les 7 premiers jours, l'acide ascorbique seul ou administré simultanément avec la D.C.A. inhibe sensiblement la croissance (tableau 16 et figure 14). Mais entre le septième et le quatorzième jour, les animaux ne recevant que de l'acide ascorbique reprennent leur croissance, et le 14<sup>e</sup> jour ils manifestent une augmentation de poids semblable à celle des autres groupes traités.



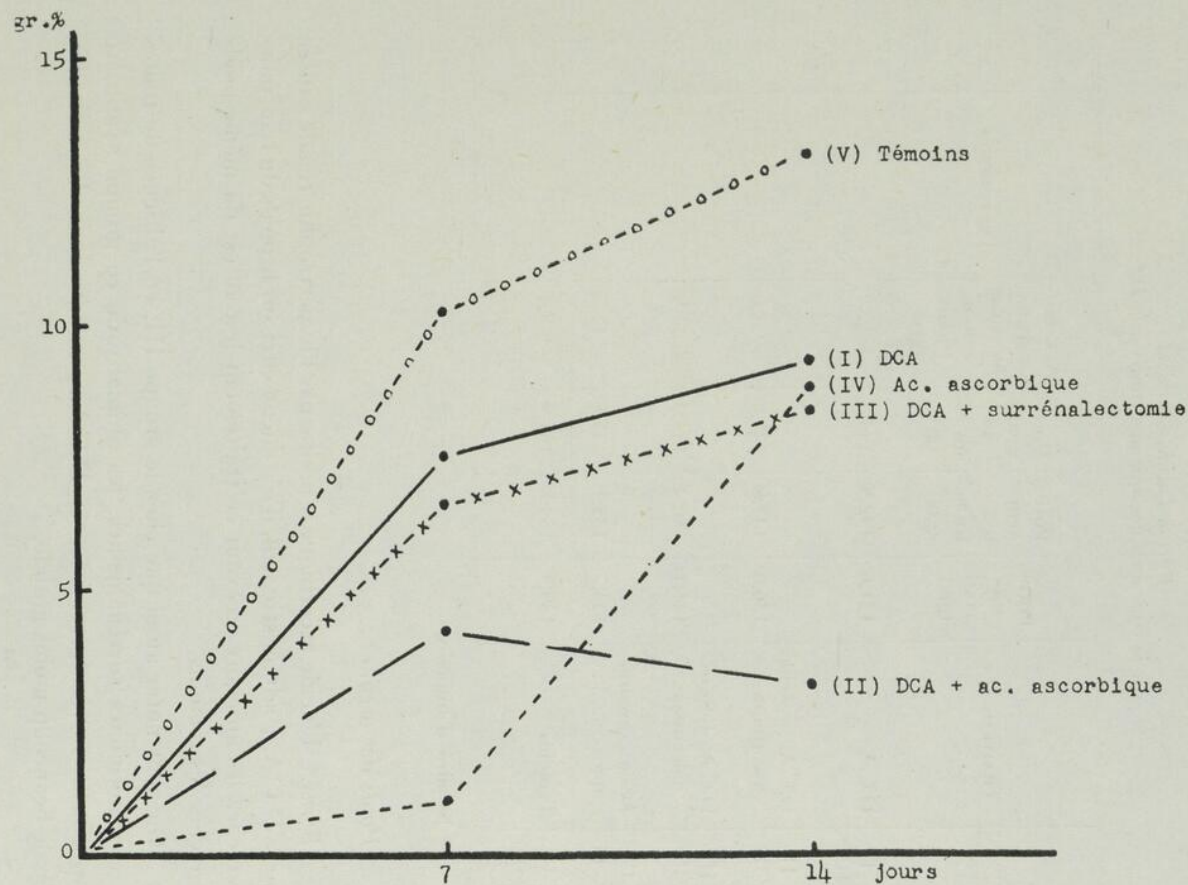


Figure 14. — Effet de l'acide ascorbique sur l'augmentation du poids exprimé en pourcentage.

TABLEAU 16

*Effet de l'acide ascorbique  
sur la croissance des animaux traités à la D.C.A.*

| GROU-<br>PES | TRAITEMENTS                         | POIDS<br>INI-<br>TIAL<br>(grs) | POIDS<br>APRÈS<br>7<br>JOURS<br>(grs) | POIDS<br>APRÈS<br>14<br>JOURS<br>(grs) | AUGMEN-<br>TATION<br>DE POIDS<br>APRÈS<br>14 jours<br>(grs) | DIFFÉRENCE | t   |
|--------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|-----|
| I<br>(41) *  | D.C.A. ....                         | 131.6                          | 142.5                                 | 144.3                                  | + 12.7                                                      | + 7.7      | 2.2 |
| II<br>(31)   | D.C.A. + Acide<br>ascorbique. ....  | 136.0                          | 142.8                                 | 141.0                                  | + 5.0                                                       |            |     |
| III<br>(19)  | D.C.A. + Surré-<br>nalectomie. .... | 141.1                          | 150.4                                 | 153.0                                  | + 11.9                                                      |            |     |
| IV<br>(21)   | Acide ascorbi-<br>que. ....         | 133.7                          | 135.1                                 | 145.5                                  | + 11.8                                                      |            |     |
| V<br>(31)    | Témoins. ....                       | 139.5                          | 153.8                                 | 157.9                                  | + 18.4                                                      |            |     |

\* Nombre d'animaux.

*Poids des organes :*

*Reins.* L'acide ascorbique n'inhibe pas l'hypertrophie rénale causée par la D.C.A. ; administré seul, il n'a aucun effet sur le poids du rein, puisque chez les animaux recevant ce traitement le rein est du même poids que chez les témoins.

On peut noter aussi que chez le groupe III, en l'absence de toutes autres hormones surrénaliennes, les animaux de ce groupe ayant été totalement surrénalectomisés, la D.C.A. provoque une hypertrophie rénale beaucoup moins grande.

*Surrénales.* Dans tous les groupes, le poids des surrénales exprimé en mg. par 100 gr. de poids corporel, est le même (tableaux 17 et 18).



TABLEAU 17

*Effet de l'acide ascorbique sur le poids du rein et des surrénales  
chez les animaux traités à la D.C.A.*

| GROUPES     | TRAITEMENTS                         | REIN<br>mg./100 gr. | SURRÉNALES<br>mg./100 gr. |
|-------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| I<br>(15) * | D.C.A. ....                         | 1.020<br>± 0.03     | 30.2                      |
| II<br>(19)  | D.C.A. + Acide ascorbique . . . . . | 0.980<br>± 0.10     | 29.1                      |
| III<br>(19) | D.C.A. + surrénalectomie . . . . .  | 0.890<br>± 0.03     | —                         |
| IV<br>(21)  | Acide ascorbique . . . . .          | 0.660<br>± 0.02     | 29.2                      |
| V<br>(31)   | Témoins . . . . .                   | 0.660<br>± 0.02     | 29.1                      |

\* Nombre d'animaux.

#### *Histologie :*

*Reins.* Chez les animaux surrénalectomisés traités à la D.C.A. (groupe III) comme chez ceux traités à l'acide ascorbique seul (groupe IV), le rein est aussi normal que chez le groupe témoin (V), aucune lésion rénale n'y est observée.

Dans le premier groupe, le rein des animaux, traités à la D.C.A. seul, manifeste les premières lésions apparaissant habituellement à la suite de l'administration de ce stéroïde. Ces lésions consistent surtout en une légère hyalinisation de la paroi de quelques artérioles préglomérulaires (voir photo 1, figure 15) ; dans un seul cas on a pu observer, dans un glomérule, la capsule de Bowman recouverte d'un liséré hyalin. Parmi tous les animaux examinés, une proportion de 15.8% seulement manifestaient ces lésions artériolaires.

TABLEAU 18

*Analyse statistique des résultats du tableau précédent*

| GROUPES | TRAITEMENTS                         | REIN<br>mg./100 gr. | DIFFÉRENCES | t    |
|---------|-------------------------------------|---------------------|-------------|------|
| I       | D.C.A.....                          | 1.020<br>$\pm 0.03$ | + 0.040     | 0.4  |
| II      | D.C.A. + Acide ascorbi-<br>que..... | 0.980<br>$\pm 0.10$ |             |      |
| I       | D.C.A.....                          | 1.020<br>$\pm 0.03$ | + 0.130     | 4.3  |
| II      | D.C.A. + Surrénalectomie            | 0.890<br>$\pm 0.03$ |             |      |
| II      | D.C.A. + Acide ascorbi-<br>que..... | 0.980<br>$\pm 0.03$ | + 0.320     | 3.1  |
| IV      | Acide ascorbique.....               | 0.660<br>$\pm 0.02$ |             |      |
| IV      | Acide ascorbique.....               | 0.660<br>$\pm 0.02$ | 0.0         | 0.0  |
| V       | Témoins.....                        | 0.660<br>$\pm 0.02$ |             |      |
| I       | D.C.A.....                          | 1.020<br>$\pm 0.03$ | + 0.380     | 10.5 |
| V       | Témoins.....                        | 0.660<br>$\pm 0.02$ |             |      |

On a retrouvé la même proportion dans le groupe II recevant en même temps de la D.C.A. et de l'acide ascorbique ; de plus les lésions étaient au même stage de développement, i.e., à leur tout début (voir tableau 19).



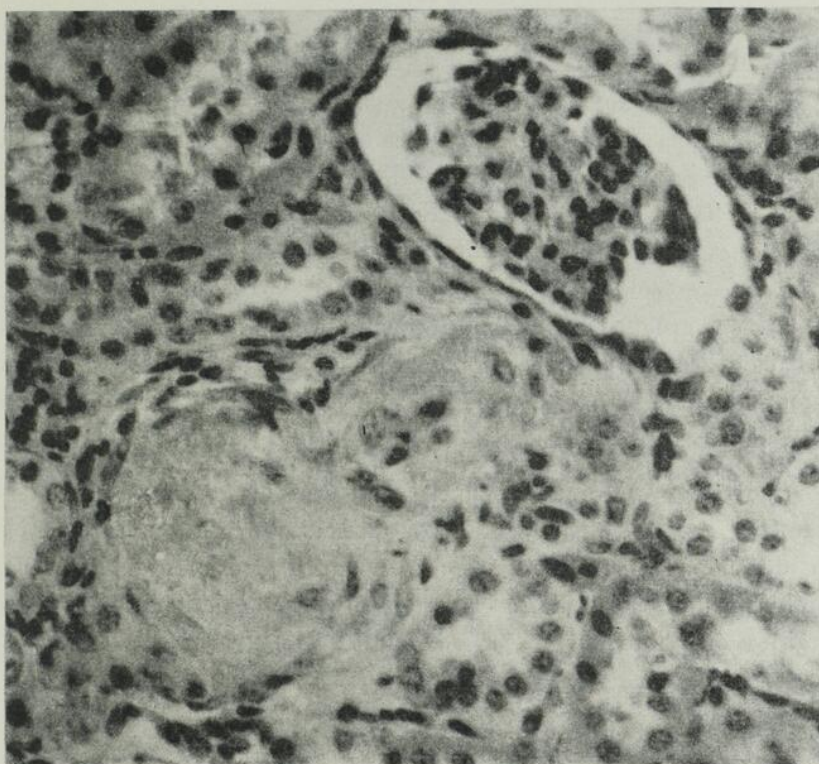


Figure 15. — Photo 1. — *Rein* ; groupe I traité à la D.C.A. seulement. Coupe histologique montrant l'hyalinisation de la paroi d'une artériole préglomérulaire.  $\times 525$ .

TABLEAU 19

Proportion dans chaque groupe des animaux manifestant les lésions rénales et vasculaires

| ORGANES             | D.C.A.<br>I | D.C.A. +<br>ACIDE<br>ASCORBIQUE<br>II | D.C.A. +<br>SURRENA-<br>LECTOMIE<br>III | ACIDE<br>ASCORBIQUE<br>IV | TÉMOINS<br>V |
|---------------------|-------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|--------------|
| Rein (19) * . . . . | 15.8%       | 15.8%                                 | 0%                                      | 0%                        | 0%           |
| Cœur (19) . . . . . | 52.6%       | 58.3%                                 | 0%                                      | 0%                        | 0%           |
| Pancréas (10) . . . | 0. %        | 33.3%                                 | 0%                                      | —                         | 0%           |

\* Nombre d'animaux.

*Cœur.* Dans les trois derniers groupes, le cœur est parfaitement intact.

Chez les animaux traités à la D.C.A., c'est à ce niveau que nous observons les lésions les plus nombreuses et les plus avancées. Dans ce groupe, une proportion de 52.6% parmi les 19 animaux examinés manifestent les lésions intramyocardiques suivantes : manchon fibreux autour de quelques artérioles et îlots de dégénérescence fibrinoïde avec réaction fibroblastique (voir photos 3 et 4, figure 15).

Dans le groupe des animaux recevant en même temps de la D.C.A. et de l'acide ascorbique, une proportion équivalente soit : 58.3% manifestent les mêmes lésions, mais il semble ici que ces lésions sont à un stage plus avancé.

*Pancréas.* Cet organe est intact dans tous les groupes excepté dans le 2e (D.C.A. et acide ascorbique) où on peut noter dans un tiers des cas, une dégénérescence de la paroi de quelques artérioles, une réaction fibroblastique périvasculaire et assez souvent une infiltration lymphocytaire (voir photo 2, figure 15).

TABLE 20

*Proportion dans chaque groupe des animaux manifestant des lésions infectieuses*

| ORGANE              | D.C.A.<br>I     | D.C.A. +<br>ACIDE<br>ASCORBIQUE<br>II | D.C.A. +<br>SURRÉNA-<br>LECTOMIE<br>III | ACIDE<br>ASCORBIQUE<br>IV | TÉMOINS<br>V |
|---------------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|--------------|
| Pancréas, . . . . . | 16.6%<br>(10) * | 0%<br>(10)                            | 50%<br>(10)                             | —                         | 0%<br>(10)   |

\* Nombre d'animaux.

De plus, nous avons relevé un fait assez intéressant en étudiant cet organe. Chez les animaux traités à la D.C.A. seule, dans 16.6% des cas on peut observer une pancréatite interstitielle se manifestant par une infiltration polynucléaire et plasmocytaire ; chez les animaux surrénaléctomisés traités à la D.C.A. cette réaction inflammatoire apparaît dans



50% des cas alors qu'elle est tout à fait absente chez les animaux non surrénalectomisés traités simultanément à la D.C.A. et à l'acide ascorbique (voir tableau 20).

*Discussion :*

Bien que l'acide ascorbique seul inhibe assez fortement la croissance durant les premiers jours de traitement, cet effet semble transitoire car au 14<sup>e</sup> jour, les animaux ainsi traités gagnent autant de poids que

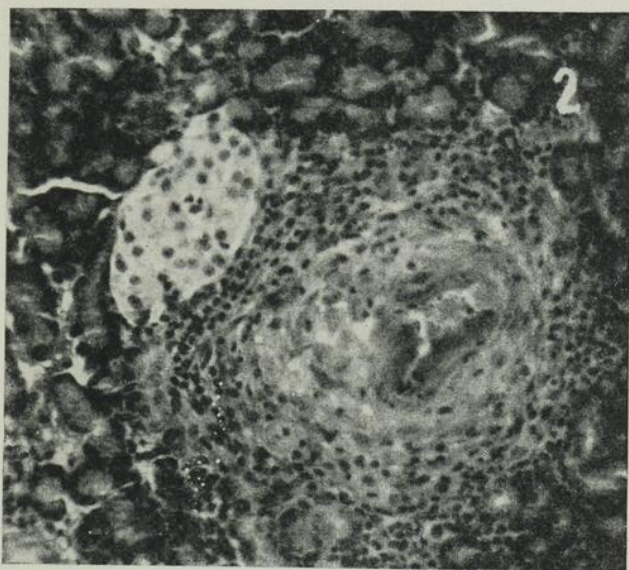


Figure 15. — Photo 2. — *Pancréas* ; groupe II traité à la D.C.A. et à l'acide ascorbique. Coupe histologique montrant une dégénérescence d'une paroi artériolaire avec réaction fibrinoplastique périvasculaire et infiltration lymphocytaire.  $\times 260$ .

ceux des autres groupes traités à la D.C.A. De plus l'acide ascorbique seul n'a aucune influence sur le poids du rein et des surrénales et ne cause aucune lésion rénale ou vasculaire.

Par contre, associé à la D.C.A., l'acide ascorbique semble avoir le même effet que la cortisone, puisqu'il inhibe la croissance même au 14<sup>e</sup> jour, n'empêche pas l'hypertrophie rénale, ni les lésions au rein, au

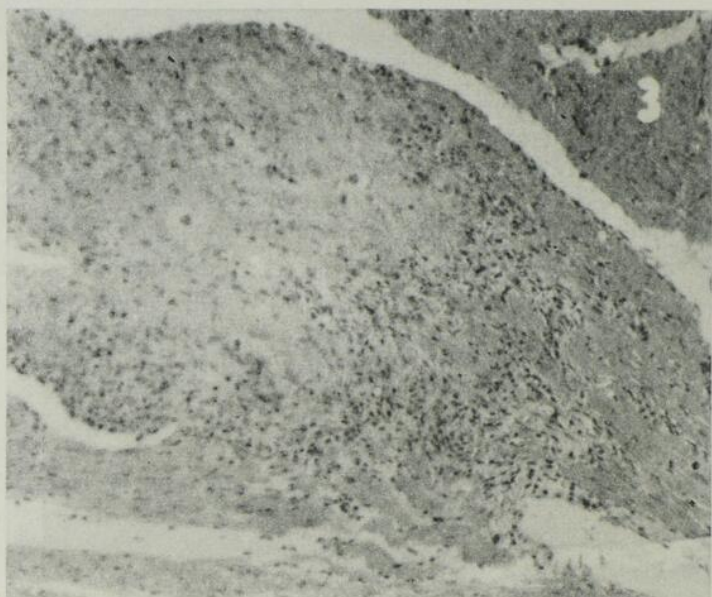


Figure 15. — Photo 3. — Cœur ; groupe II : D.C.A. et acide ascorbique. Coupe histologique montrant un foyer intermyocardique de dégénérescence fibrinoïde avec réaction fibrinoblastique.  $\times 130$ .

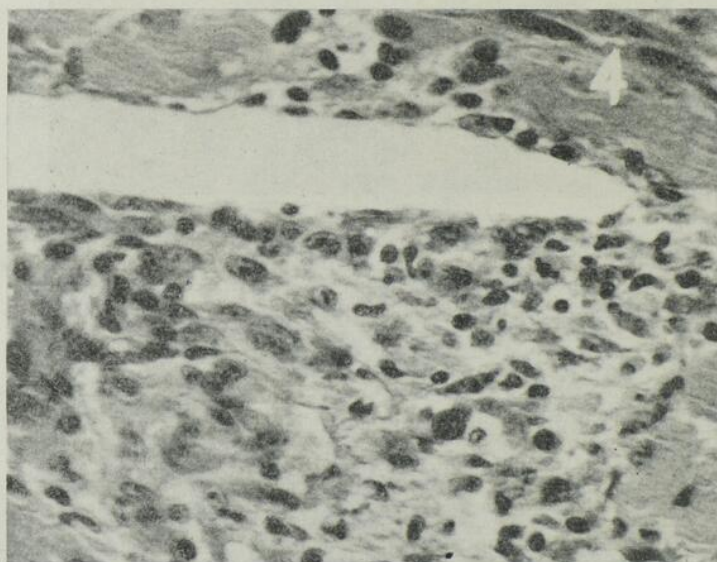


Figure 15. — Photo 4. — Cœur ; groupe I : D.C.A. Coupe histologique montrant une réaction fibrinoblastique périvasculaire.  $\times 525$ .



cœur et au pancréas ; chez les animaux traités à la D.C.A. seule, comme chez ceux traités simultanément à la D.C.A. et à l'acide ascorbique, l'hypertrophie rénale est du même ordre, les lésions rénales sont aussi avancées et se présentent chez autant de sujets, de même pour les lésions artériolaires au niveau du cœur ; au pancréas, cependant, la situation est un peu différente, l'acide ascorbique semble ici favoriser l'apparition plus hâtive des lésions artériolaires ; en effet, 33.3% des animaux traités à la D.C.A. et à l'acide ascorbique présentent des lésions pancréatiques et aucun n'en manifeste chez ceux traités seulement à la D.C.A.

Chez les animaux surrénalectomisés une forte proportion présente au pancréas des réactions inflammatoires, que l'on peut apercevoir aussi chez un certain nombre des animaux intacts traités à la D.C.A. seulement, mais l'administration d'acide ascorbique chez des animaux recevant de la D.C.A. prévient ces infections.

On a pu noter aussi plusieurs points intéressants chez les animaux surrénalectomisés et traités à la D.C.A. ; l'absence de toutes autres hormones surrénaliennes chez ceux-ci, diminue sensiblement dans plusieurs cas l'action de la D.C.A. ; le rein est en effet moins hypertrophié (tableaux 17 et 18, p. 65 et 66) et aucune des lésions apparaissant habituellement à la suite de l'administration de la D.C.A., ne se développent au niveau du rein, du cœur et du pancréas (tableau 19).

L'acide ascorbique a, chez les animaux traités à la D.C.A., le même effet que la cortisone, le poids du rein, les lésions au rein, au cœur et au pancréas. Nos résultats précédents nous ont déjà montré, en effet, que l'acide ascorbique inhibe l'action hypertensive de la D.C.A., et par l'expérience que nous venons de décrire, nous avons vu que l'acide ascorbique associé à la D.C.A. bloque la croissance, ne prévient pas l'hypertrophie rénale ni les lésions rénales et vasculaires.

Au cours de leurs expériences sur la D.C.A., c'est au niveau du rein, que Masson (115) et Friedman (57) observent l'apparition des premières lésions vasculaires ; après une vingtaine de jours de traitement à la D.C.A., ces auteurs ne remarquent aucune lésion au cœur des animaux ainsi traités. Or, au cours de notre expérience, après 17 jours de traitement seulement, nous avons noté au cœur des lésions beaucoup plus avancées qu'au rein ; les lésions rénales étaient très minimes et n'appar-

rurent que dans 16.8% des cas tandis que les lésions cardiaques beaucoup plus graves apparurent dans plus de la moitié des cas, dans les deux groupes traités respectivement à la D.C.A. et à la D.C.A. plus acide ascorbique.

#### B. CHEZ L'ANIMAL SURRÉNALECTOMISÉ :

Comme étape suivante dans l'étude des relations entre l'acide ascorbique et le cortex surrénalien dans l'hypertension, nous avons recherché quel effet l'acide ascorbique pouvait avoir sur les animaux hypertendus privés de leurs surrénales.

*Protocole.* Pour réaliser cette expérience nous nous sommes servis des mêmes animaux que dans l'expérience décrite à la page 1252.

Au comportement des trois groupes employés alors, nous avons comparé celui d'un quatrième groupe formé également de rats néphrectomisés unilatéralement et buvant du NaCl à 1%, mais en plus le premier jour de l'expérience, ces animaux furent privés d'une de leurs surrénales, et le 10<sup>e</sup> jour l'autre leur fut enlevée.

Tous les rats des 4 groupes devinrent hypertendus après avoir reçu quotidiennement 2.5 mgs de D.C.A. par injection sous-cutanée. Le 14<sup>e</sup> jour, nous avons donné à un *premier groupe* une injection intrapéritonéale de 50 mgs d'acide ascorbique sous forme d'ascorbate de sodium, à un *deuxième groupe*, 130 mgs d'acide ascorbique de même qu'au 4<sup>e</sup> *groupe* qui était formé des rats surrénalectomisés, enfin au 3<sup>e</sup> *groupe* servant de témoin, nous avons donné une injection de NaHCO<sub>3</sub>.

A l'aide du pléthysmographe, nous avons mesuré leur pression avant et après l'injection d'acide ascorbique ou de bicarbonate de soude suivant le cas.

*Résultats.* Nos résultats démontrent que l'administration de l'acide ascorbique provoque au bout d'une heure une chute de l'hypertension causée par D.C.A., mais seulement chez les animaux possédant leurs surrénales (voir figure 12).

*Conclusions.* Chez l'animal non surrénalectomisé, l'acide ascorbique, sous forme d'ascorbate de sodium, administré à forte dose par injection intrapéritonéale, a un effet hypotenseur immédiat sur l'hyper-



tension expérimentale provoquée soit par une longue exposition au froid, soit par un excès de NaCl dans l'eau de boisson, par compression rénale ou encore par injection d'acétate de désoxycorticostérone. En présence des surrénales, l'acide ascorbique a donc le même effet hypotenseur sur l'hypertension que sur la pression normale.

Mais l'acide ascorbique n'a pas qu'une action subite et transitoire ; administré simultanément avec la D.C.A. il inhibe complètement pendant plusieurs jours son action hypertensive. Nous avons vu aussi par une expérience subséquente que l'acide ascorbique dans cette condition ne prévient nullement les effets cardiovasculaires rénaux de la D.C.A. ; en tout ceci l'acide ascorbique reproduit fidèlement l'action de la cortisone, puisque cette substance inhibe elle aussi l'action hypertensive de la D.C.A. sans prévenir ses effets cardiovasculaires rénaux.

En dernier lieu, nos expériences nous ont montré qu'en l'absence des surrénales, l'acide ascorbique n'avait pas d'effet sur l'hypertension produite par la D.C.A.

Au cours de nos expériences sur l'hypertension due au froid, nous avons pu constater, qu'en ramenant à la température normale les animaux devenus hypertendus au froid, la pression redevenait normale et l'hypertrophie des surrénales disparaissait. De plus à la sortie du froid, les rats hypertendus ne souffraient d'aucune lésion rénale. Nous avons alors interprété ces résultats comme indiquant que l'hypertension obtenue par le froid était bien due, comme le croit Selye, à une hyper-sécrétion des hormones corticales de la surrénale.

Enfin dans l'hypertension rénale expérimentale, nous avons vu que l'acide ascorbique n'abaisse la pression qu'au stage où le cortex surrénalien joue un rôle essentiel, i.e. au stage initial.

### III

#### EFFET DE L'ACIDE ASCORBIQUE SUR L'HYPOTENSION DUE AU CHOC

Par leurs premiers travaux sur la résistance au froid, Dugal et ses collaborateurs (38 et 39) ont montré que l'acide ascorbique, à doses

massives, augmente la résistance et facilite l'acclimatation du rat et du cobaye au froid. De plus l'action bienfaisante de l'acide ascorbique est fonction de la concentration de cette substance dans les surrénales (38 et 39).

Plus tard, les mêmes auteurs trouvaient que l'acide ascorbique empêche l'hypertrophie de la surrénale tout en augmentant la résistance de ces animaux au froid (40).

A ce stage, logiquement il fallait se demander si la plupart des effets pathologiques ou physiologiques, normalement associés à l'hyperactivité de la surrénale, étaient aussi abolis par l'action de l'acide ascorbique dans les cas d'exposition au froid.

Effectivement, il faut trouvé que l'acide ascorbique : 1° inhibe partiellement l'atrophie du thymus qui est habituellement très marquée chez les animaux soumis au froid ; 2° accélère l'apparition de l'hypertrophie de la thyroïde ; 3° cause une diminution plus rapide du cholestérol des surrénales (signe d'une plus grande sécrétion hormonale) ; 4° diminue la concentration d'histamine dans les surrénales et les reins ; et, finalement, 5° cause une augmentation du poids de la rate.

Comme on l'a déjà démontré, l'hypotension est un autre phénomène produit par l'exposition au froid et associé à la fonction surrénalienne.

Nous nous sommes proposé de rechercher si l'acide ascorbique préviendrait cet autre signe d'un déséquilibre hormonal du cortex surrénalien.

*Protocole.* Pour cette expérience, nous avons exposé trois groupes de rats mâles, pesant en moyenne 200 grammes, à une température de  $-2^{\circ}\text{C}$ . Le 1<sup>er</sup> groupe recevait 150 mgs par jour d'acide ascorbique, sous forme d'ascorbate de sodium, par injections intrapéritonéales (3 injections de 0.5 c.c. par jour) ; le second recevait par la même voie, la même quantité de bicarbonate de soude, ajustée de façon à ce que la quantité de sodium administrée à ce groupe soit exactement la même que celle donnée au premier groupe ; le troisième groupe ne recevait rien. Des groupes correspondants étaient gardés à la température normale.

Après 48 heures, nous avons mesuré la pression de nos animaux avec le pléthysmographe. Nous avons considéré la pression initiale de ces animaux comme étant 107.6 mm. Hg., valeur que nous avions préalablement obtenue sur 131 rats en bonne santé.



*Résultats.* L'acide ascorbique provoque chez les rats du 1<sup>er</sup> groupe gardés à la température normale, une chute de pression hautement significative de 19.7 mm. Hg. Chez les animaux du même groupe, exposés au froid pendant les deux jours de traitement, la pression subit une baisse équivalente encore hautement significative (voir tableau 21).

TABLEAU 21

*Expérience de 48 heures*

| POIDS<br>INITIAL<br>(grs) | POIDS<br>FINAL<br>(grs) | PRESSON<br>INITIALE<br>(mm. Hg.) | PRESSON<br>FINALE<br>(mm. Hg.) | DIFFÉ-<br>RENCE | t   | TRAITEMENTS                |
|---------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----|----------------------------|
| 202.5                     | 203.3                   | (87) 108 $\pm$ 4.0               | (22) 88 $\pm$ 1.7              | - 20            | 4.6 | Ascorbate<br>Temp. normale |
| 198.6                     | 188.8                   | (78) 108 $\pm$ 4.0               | (17) 85 $\pm$ 3.7              | - 23            | 4.2 | Ascorbate<br>Froid         |

Différence entre ascorbate T. N. et ascorbate froid : - 3 avec t : 0.73

|       |       |                    |                    |      |     |                              |
|-------|-------|--------------------|--------------------|------|-----|------------------------------|
| 199.3 | 200.8 | (78) 108 $\pm$ 4.0 | (21) 104 $\pm$ 3.5 | - 2  | 0.3 | Bicarbonate<br>Temp. normale |
| 203.7 | 192.6 | (78) 107 $\pm$ 4.0 | (17) 81 $\pm$ 5.8  | - 27 | 3.8 | Bicarbonate<br>Froid         |

Diff. entre bicarbonate temp. N. et bicarbonate froid : - 23 avec t : 3.4

|       |       |                    |                    |      |     |                          |
|-------|-------|--------------------|--------------------|------|-----|--------------------------|
| 192.5 | 191.0 | (78) 108 $\pm$ 4.0 | (10) 107 $\pm$ 4.3 | - 1  | 0.2 | Témoins<br>Temp. normale |
| 196.4 | 181.0 | (78) 108 $\pm$ 4.0 | (9) 71 $\pm$ 8.7   | - 37 | 3.8 | Témoins<br>Froid         |

Diff. entre Témoins Temp. N. et Témoins froid : - 36 avec t : 3.7

 N. B.  $\sigma$  m calculé sur (n-1).

Entre parenthèses : nombre d'animaux.

Par contre, chez les rats traités au bicarbonate de sodium pendant le même temps, la pression artérielle qui ne diminue que de 4.4 mm. Hg. à température normale, subit une chute très marquée lorsque ces animaux sont exposés au froid.

On observe le même phénomène chez les témoins ne recevant aucune injection : la pression demeure à son niveau normal à température ordinaire, tandis qu'au froid elle baisse de façon dramatique.

En somme l'hypotension due au froid, observée chez les rats témoins non traités ainsi que chez les animaux recevant des injections de bicarbonate de sodium, ne semble pas se produire chez les rats traités à l'acide ascorbique, puisque la baisse de pression obtenue chez les rats recevant de l'ascorbate de sodium au froid n'est pas plus prononcée que celle obtenue chez les rats traités de la même façon mais gardés à température normale. La différence entre la pression des rats recevant de l'ascorbate au froid et celle des animaux du même groupe gardés à température ordinaire n'est pas significative, tandis qu'elle l'est chez les témoins non traités et les témoins recevant du bicarbonate.

Sur six autres groupes d'animaux de même poids, nous avons répété la même expérience, mais en la prolongeant d'une journée (voir tableau 22).

Si l'on compare les groupes au froid par rapport à leurs témoins à la température normale, on constate que chez les traités à l'ascorbate, la pression ne baisse que de 8 mm. de Hg., baisse peu significative par rapport à celles observées chez les traités au bicarbonate : 17.7 mm. de Hg. et chez les témoins : 26 mm. Hg.

En résumé comme en fait foi la figure 16 ; l'ascorbate de sodium semble prévenir l'hypotension caractéristique du choc.

En effet si l'on exprime en pourcentage les variations de la pression systolique chez les rats exposés au froid par rapport à celles des témoins gardés à température normale, on constate que, chez les traités à l'ascorbate, la pression artérielle varie très peu tandis que chez les traités au bicarbonate et chez les témoins non traités il se produit une baisse de pression marquée.

*Conclusions.* L'acide ascorbique diminue de façon très significative l'hypotension caractéristique des premières heures d'exposition au froid,



TABLEAU 22

*Expérience de 48 heures*

| POIDS<br>INITIAL<br>(grs) | POIDS<br>FINAL<br>(grs) | PRESSION<br>INITIALE<br>(mm. Hg.) | PRESSION<br>FINALE<br>(mm. Hg.) | DIFFÉ-<br>RENCE | t   | TRAITEMENTS                |
|---------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----|----------------------------|
| 213                       | 215                     | (78) $108 \pm 4.0$                | (11) $101 \pm 2.8$<br>(sur N-2) | - 7             | 1.4 | Ascorbate<br>Temp. normale |
| 212                       | 202                     | (78) $108 \pm 4.0$                | (11) $102 \pm 3.2$<br>(sur N-2) | - 6             | 1.1 | Ascorbate<br>Froid         |

Diff. entre ascorbate T. N. et ascorbate froid : 1 avec t : 0.2

|     |     |                    |                                 |      |     |                              |
|-----|-----|--------------------|---------------------------------|------|-----|------------------------------|
| 214 | 213 | (78) $108 \pm 4.0$ | (10) $108 \pm 2.9$<br>(sur N-3) | 0    | 0   | Bicarbonate<br>Temp. normale |
| 213 | 199 | (78) $108 \pm 4.0$ | (8) $92 \pm 5.6$<br>(sur N-3)   | - 16 | 2.3 | Bicarbonate<br>Froid         |

Diff. entre bicarbonate T. N. et bicarbonate froid : - 16 avec t : 2.51

|     |     |                    |                                 |      |     |                          |
|-----|-----|--------------------|---------------------------------|------|-----|--------------------------|
| 214 | 215 | (78) $108 \pm 4.0$ | (12) $114 \pm 1.9$<br>(sur N-2) | + 6  | 1.3 | Témoins<br>Temp. normale |
| 211 | 201 | (78) $108 \pm 4.0$ | (10) $93 \pm 2.9$<br>(sur N-3)  | - 15 | 3.0 | Témoins<br>Froid         |

Diff. entre témoins temp. N. et témoins froid : - 21 avec t : 6.01

Entre parenthèses : nombre d'animaux.

hypotension généralement attribuée à une insuffisance relative des hormones pressives du cortex de la surrénale.

Ce résultat est croyons-nous, une autre preuve de l'influence de l'acide ascorbique sur le mécanisme régulateur de la pression artérielle relevant du cortex de la surrénale.

## IV

INSUFFISANCE D'ACIDE ASCORBIQUE  
(SCORBUT) ET PRESSION ARTÉRIELLE

Comme nos résultats nous démontraient que l'acide ascorbique, à fortes doses, avait un effet hypotenseur marqué aussi bien chez l'animal normal que chez l'animal souffrant d'hypertension expérimentale, et que

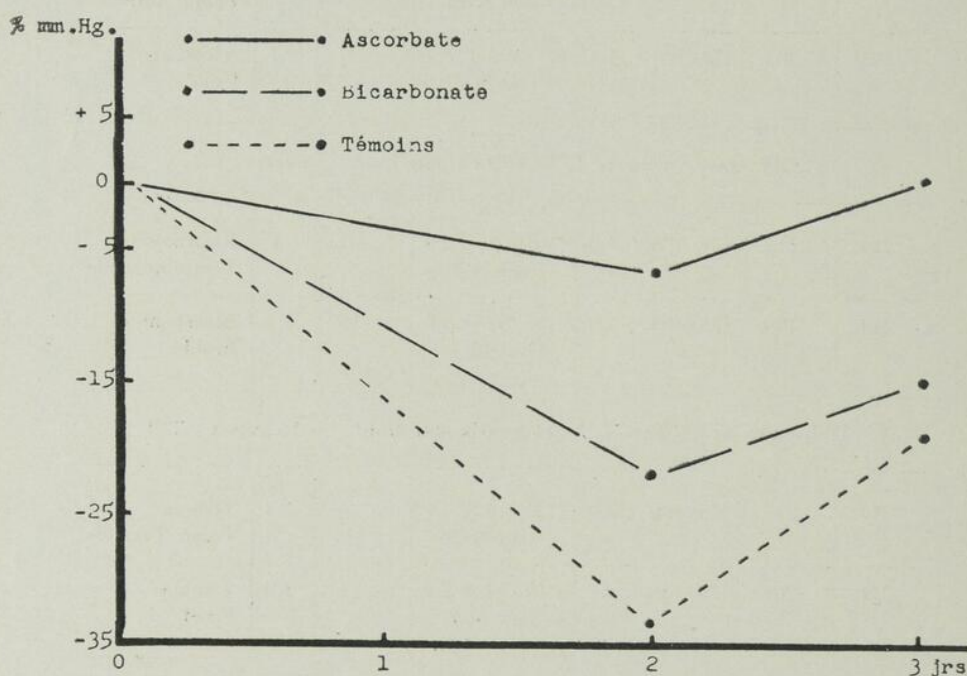


Figure 16. — Variations, en pourcentage, de la pression artérielle chez des rats exposés au froid par rapport à leurs témoins à la température normale.

la présence des surrénales était essentielle à l'apparition de ce phénomène, et comme de plus il semblait très probable que l'acide ascorbique abaissait la pression en favorisant une plus grande production surrénalienne d'hormones antipressives du type de la cortisone, on pouvait se demander quel effet une insuffisance d'acide ascorbique aurait sur la pression artérielle, sachant qu'une insuffisance d'acide ascorbique semble entraîner une



hypoactivité des surrénales. Les preuves de cette concomitance sont assez convaincantes : au cours du scorbut on observe en effet une hypertrophie de la surrénale, une diminution dans la sécrétion des hormones corticales (65 et 146) et plusieurs symptômes caractéristiques de l'insuffisance surrénalienne tels que : chute du glycogène du foie, une hypersensibilité au stress, une résistance réduite aux infections (136, 142, 143 et 148), enfin, preuve encore plus importante, les extraits corticaux et surtout la cortisone font disparaître tous ces symptômes et permettent aux animaux maintenus à un régime scorbutique de croître normalement.

Comme l'hypotension accompagne toujours l'insuffisance surrénalienne de la maladie d'Addison autant que celle produite par surrénallectomie, on pouvait donc s'attendre à observer la même chute de pression au cours du scorbut.

Dans notre relevé bibliographique nous n'avons pu trouver qu'une seule référence où il est fait mention qu'une déficience en acide ascorbique peut provoquer une hypotension chez l'homme (73).

Aussi, afin de vérifier notre hypothèse, nous avons soumis des cobayes à un régime scorbutique puis nous avons mesuré leur pression à l'apparition des symptômes d'une insuffisance d'acide ascorbique.

*Protocole.* Nous avons employé pour cette expérience 17 cobayes mâles d'un poids moyen de 513 grs. Soumis à un régime scorbutique, en l'occurrence du Purina *Fox chow* sans légumes verts ou supplément d'acide ascorbique, ils commençaient à maigrir le 22<sup>e</sup> jour après le début de l'expérience.

Au 33<sup>e</sup> jour, ayant en moyenne maigri de 119 grs, nous en avons sacrifié neuf. Comme ils étaient très faibles, maigrissaient régulièrement et que leurs jointures antérieures étaient quelque peu enflées, nous les avons considérés comme scorbutiques même si nous ne pouvions observer d'autres symptômes. Mais il faut dire qu'en plus à l'autopsie, quelques-uns avaient des hémorragies au niveau du duodénum et des muscles intercostaux.

Avant de les sacrifier, nous avons mesuré leur pression à l'aide d'une canule carotidienne, sous anesthésie locale à la novocaïne 2%. L'enregistrement a été fait sur un kymographe.

Nous avons auparavant mesuré de la même façon la pression de 17 cobayes normaux d'un poids moyen de 608.5 grs.

*Résultats :*

|                               |                          |
|-------------------------------|--------------------------|
| Cobayes normaux (17).....     | 84.8 mm. Hg. $\pm$ 2.9   |
| Cobayes scorbutiques (9)..... | 83.5 mm. Hg. $\pm$ 4.2   |
| Différence.....               | 1.3 mm. Hg.      t = 0.2 |

Ce résultat montre que la pression des animaux scorbutiques demeure normale. Alors qu'un défaut complet de sécrétion d'hormones corticales, au cours de la maladie d'Addison ou à la suite de la surrénalectomie, conduit à de l'hypotension, il se peut que dans le scorbut, seule la production d'hormones dépressives soit insuffisante et que la sécrétion d'hormones pressives demeure normale ou du moins ne diminue que légèrement. On comprend alors que la pression demeurât normale.

Cette explication serait en accord avec notre hypothèse qu'un excès d'acide ascorbique produit de l'hypotension en favorisant une plus grande sécrétion d'hormones antipressives du type de la cortisone. En d'autres mots l'acide ascorbique affecterait la production des glucocorticoïdes (hormones antipressives) mais non celle des minéralocorticoïdes (hormones pressives).

Giroud (63) ayant déjà démontré que la carence en vitamine C provoque une activation de la fonction médullo-surrénale, on peut supposer que le maintien de la pression artérielle dans le scorbut est dû à une plus grande sécrétion d'adrénaline. Effectivement d'ailleurs, Banerjee (8) a déjà rapporté avoir trouvé chez les cobayes scorbutiques une plus grande concentration en adrénaline dans la médullo-surrénale que chez les normaux.

Mais une autre hypothèse pourrait expliquer notre résultat. On sait depuis les travaux de Sealock et Lan (168) que chez les animaux scorbutiques, l'absence d'acide ascorbique entraîne un métabolisme incomplet de la phénylalanine et de la tyrosine conduisant à la production d'amines pressives comme la tyramine. Peut-être qu'alors ces amines



pressives, apparaissant en plus grande quantité au cours de scorbut, réussissent à maintenir normale une pression qui, autrement, baisserait à la suite de l'insuffisance surrénalienne.

*Conclusions.* Quoiqu'il en soit, dans les conditions expérimentales où nous avons procédé, une insuffisance d'acide ascorbique n'entraîne aucune chute de pression chez les animaux où le scorbut est censé conduire à une insuffisance surrénalienne. Nous avons pu trouver dernièrement une confirmation à ce résultat dans un travail publié par Lee (100).

## V

### SENSIBILITÉ A LA RÉNINE DES ANIMAUX TRAITÉS A L'ACIDE ASCORBIQUE

Deux groupes de chercheurs (25, 71, 85 et 105) ont montré que le changement le plus significatif observé après surrénalectomie totale est la diminution d'hypertensinogène dans le sang. Un traitement alors avec des extraits corticaux ramène la quantité d'hypertensinogène à son niveau normal.

Ce phénomène a été étudié par Gaudino (61) chez le rat. Il a trouvé que la surrénalectomie chez le rat normal était suivie d'une diminution d'hypertensinogène et d'une diminution parallèle dans la pression artérielle.

De plus on sait par les travaux de Williams, Burch et Harrison (204) chez le rat et de Friedman (52) chez le chien, qu'après surrénalectomie, les animaux sont beaucoup moins sensibles à l'injection de rénine que les témoins. Remington *et al.* (150) et Houssay et Dexter (85) retrouvent sensiblement les mêmes résultats. Il semble donc qu'une diminution à la réaction de la rénine coïncide habituellement avec une baisse de l'hypertensinogène sanguin, faisant suite à une hypoactivité surrénalienne. Soage-Echague (183) s'est servi de la sensibilité à la rénine pour doser l'hypertensinogène sanguine.

Au cours de l'hypertension le phénomène est inversé. L'injection de rénine produit une plus grande élévation de pression chez les ani-

maux hypertendus : Leiter et Eichelberger (101), Page et Helmer (133) et Page (130).

La sensibilité à la rénine varie donc avec la quantité d'hypertensinogène dans le sang, substance dont la production semble étroitement reliée à l'activité surrénalienne.

Si réellement l'acide ascorbique abaisse la pression artérielle en influençant la sécrétion surrénalienne, comme l'indiquent nos résultats précédents, il semble logique de penser que nous pourrions observer chez les animaux traités à l'acide ascorbique, une variation dans la concentration sanguine de l'hypertensinogène.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons employé le test de la sensibilité à la rénine, test qui consiste à comparer l'action hypertensive d'une dose standard de rénine chez les animaux traités à l'acide ascorbique à celle produite chez des témoins par la même dose.

*Protocole.* Dans cette expérience, nous avons employé 42 rats mâles pesant en moyenne 200 grammes. Vingt et un de ces rats ont suivi de témoins, les autres ont reçu pendant deux jours 150 mgs d'acide ascorbique (trois injections intrapéritonéales quotidiennes de 0.5 c.c. chacune d'une solution d'ascorbate de sodium contenant 100 mgs d'acide ascorbique par c.c.).

Après deux jours de traitement, tous les animaux des deux groupes ont été anesthésiés au Nembutal (injection intrapéritonéale de 0.09 grain par 100 grs de poids corporel) afin de permettre l'injection intraveineuse de la rénine.

Habituellement l'animal dormait au bout de 10 à 15 minutes. A ce moment, nous mesurons sa pression à l'aide de notre appareil pléthysmographique. Puis nous injectons dans la veine fémorale 0.1 c.c. de rénine correspondant à 0.01 G.U. (unités Goldblatt) ; l'élévation de pression était immédiatement notée.

#### *Résultats :*

Avant l'injection de la rénine, comme le montre le tableau 23, les rats traités à l'acide ascorbique avaient une pression indirecte inférieure à celle des normaux d'une valeur de 11.7 mm. de Hg.



TABLEAU 23

*Sensibilité à la rénine des rats traités à l'acide ascorbique*

| TRAITEMENTS                                                | NORMAL          | ACIDE<br>ASCORBIQUE | DIFFÉ-<br>RENCE | t   |
|------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----|
| Pression initiale (indirecte)<br>mm. Hg.....               | 85.3 $\pm$ 2.3  | 73.6 $\pm$ 2.1      | - 11.7          | 3.8 |
| Pression après injection de<br>rénine (indirecte) mm. Hg.. | 114.3 $\pm$ 2.5 | 97.6 $\pm$ 2.1      |                 |     |
| Différences.....                                           | + 29.0          | + 24.0              | - 5.0           | 2.0 |

Ces animaux traités préalablement à l'acide ascorbique se sont montrés moins sensibles à la rénine que les normaux : la rénine provoqua en effet chez eux une élévation de pression de 5.0 mm. Hg. moins élevée que chez les normaux.

*Conclusion.* La conclusion suivante s'impose donc : les animaux dont la pression est abaissée par un traitement de deux jours à l'acide ascorbique se montrent un peu moins sensibles à la rénine que leurs témoins. En suivant alors notre raisonnement du début, ceci indiquerait une diminution d'hypertensinogène chez ces animaux, et, par conséquent, une perturbation dans l'activité surrénalienne.

Ce résultat est à notre avis, une indication de plus, mais non la plus importante parce que trop indirecte, du rôle intermédiaire joué par le cortex surrénalien dans l'action hypotensive de l'acide ascorbique.

## VI

## RÉSUMÉ ET CONCLUSION GÉNÉRALES

Notre revue de la littérature scientifique nous avait conduit au raisonnement suivant : puisque l'acide ascorbique semble influencer l'activité sécrétrice du cortex surrénalien et que ce dernier, par ses diffé-

rentes hormones, affecte la pression artérielle, il est logique de penser que l'acide ascorbique peut exercer une certaine action sur cette pression artérielle, d'autant plus que plusieurs travaux attribuent déjà à l'acide ascorbique des effets vagotoniques.

Par nos expériences nous avons pu vérifier l'exactitude de cette hypothèse. Nos résultats nous ont en effet démontré que l'acide ascorbique était une substance hypotensive, et que fort probablement il exerçait son action sur la pression artérielle par l'intermédiaire du cortex surrénalien.

Chez l'animal normal, nous avons pu constater qu'à la dose assez forte de 150 mgs par jour, l'acide ascorbique avait un effet hypotenseur marqué. Cet effet cependant n'a lieu qu'en présence des surrénales ; chez l'animal surrénalectomisé, l'acide ascorbique n'abaisse plus la pression.

La présence essentielle des surrénales pour l'action de l'acide ascorbique sur la pression normale était déjà un indice important pour nous indiquer à quel niveau l'acide ascorbique agissait.

La deuxième indice nous fut fourni dans notre expérience sur l'hypertension provoquée par une longue exposition au froid ; en effet nous avons vu que l'action hypotensive de l'acide ascorbique s'exerçait alors sur une hypertension hormonale probablement d'origine surrénalienne, puisque en faisant disparaître le *stress* responsable de l'hyper-sécrétion corticale, en ramenant les animaux à la température normale, la pression revenait à son niveau normal en même temps que disparaissait l'hypertrophie des surrénales. De plus, à la sortie du froid, les rats hypertendus ne souffraient d'aucune lésion rénale, ce qui nous encourageait davantage à croire à une étiologie d'origine physiologique plutôt que pathologique. Ces résultats étaient de nature à suggérer fortement que l'acide ascorbique abaisse la pression artérielle par l'intermédiaire du cortex de la surrénale.

La chute de pression obtenue avec l'acide ascorbique dans l'hypertension produite par excès de NaCl dans l'alimentation, s'explique un peu moins facilement, car tout dernièrement Sapirstein (159) montrait que la surrénalectomie tout comme la néphrectomie n'ont aucun effet sur cette hypertension. En attendant que ce résultat soit confirmé et que



l'étiologie de cette hypertension soit mieux comprise, nous réservons l'interprétation de notre résultat.

Dans le cas de l'hypertension rénale expérimentale nous avons vu que l'acide ascorbique n'abaisse la pression que chez les animaux ne souffrant d'hypertension que depuis peu ; chez ceux dont l'élévation de pression n'est apparue qu'après plusieurs mois et chez lesquels on peut observer de nombreuses lésions rénales et vasculaires, l'acide ascorbique n'a plus d'effet hypotenseur. Or on n'admet généralement l'intervention du cortex surrénalien que dans la phase initiale de cette hypertension ; dans les derniers stades le mécanisme responsable est, croit-on, d'origine tout à fait différente ; c'est du moins l'avis de plusieurs chercheurs dont entre autres, Goldblatt (76) Haynes et Dexter (83), Masson (115), Zweifach (209) et Flasher (49 et 50).

Ce fait que l'acide ascorbique n'abaisse la pression qu'au stage où le cortex surrénalien joue un rôle essentiel est une indication de plus du rôle intermédiaire joué par cette glande dans l'action hypotensive de l'acide ascorbique.

Ce rôle du cortex surrénalien devait être démontré de façon encore plus convaincante par nos expériences suivantes sur l'hypertension provoquée par injection de D.C.A., hypertension hormonale qui, d'après Selye et bien d'autres, reproduit fidèlement l'hypertension apparaissant dans tous les cas d'hypersécrétion ou de sécrétion déséquilibrée du cortex de la surrénale.

Comme nous l'avons vu dans la première partie de notre travail (revue de la littérature scientifique), plusieurs expériences ont déjà suggéré qu'une ou plusieurs substances capables d'inhiber l'action hypertensive de la D.C.A. sont probablement présentes dans le cortex surrénalien. La chute de pression obtenue chez les hypertendus avec la cortisone et des extraits corticaux, l'hypertension plus considérable obtenue avec la D.C.A. chez les animaux surrénalectomisés que chez les normaux et finalement l'inhibition par la cortisone de l'action hypertensive de D.C.A., sont parmi les preuves les plus démonstratives de l'existence de deux espèces d'hormones surrénaliennes à action antagonistes sur la pression artérielle.

Or nos résultats démontrent que l'acide ascorbique prévient l'action hypertensive de la D.C.A. mais non ses effets cardiovasculaires rénaux, reproduisant ainsi l'effet de la cortisone dans les mêmes conditions ; et de plus, l'acide ascorbique ramène à la normale l'hypertension provoquée par la D.C.A. et cela seulement en présence des surrénales.

En tenant compte de tous nos résultats obtenus sur les différentes hypertensions étudiées, nous croyons pouvoir prétendre que l'acide ascorbique à forte dose s'oppose chez les hypertendus à l'action hypertensive des hormones corticales du type de la désoxycorticostérone et provoque de l'hypotension chez l'animal normal en favorisant une plus grande production surrénalienne d'hormones antipressives.

Des indices additionnels du rôle intermédiaire joué par le cortex surrénalien dans cette action hypotensive de l'acide ascorbique nous furent fournis par nos expériences suivantes.

Nous avons vu en effet que l'acide ascorbique prévient l'hypotension caractéristique des premières heures d'exposition au froid, hypotension généralement attribuée à une insuffisance relative des hormones pressives du cortex de la surrénale. Ce résultat est, croyons-nous, une autre preuve de l'influence de l'acide ascorbique sur le mécanisme régulateur de la pression artérielle relevant du cortex de la surrénale.

Notre expérience sur le scorbut n'a donné lieu malheureusement qu'à des hypothèses, susceptibles tout de même d'appuyer notre thèse.

Enfin l'observation d'une moins grande susceptibilité à la rénine de nos animaux traités à l'acide ascorbique a complété notre travail expérimental.

Comme apparemment une moins grande sensibilité à la rénine rend compte d'une chute de l'hypertensinogène sanguin et comme la production de cette dernière substance semble être contrôlée par le cortex surrénalien, il apparaît fort probable que si les animaux traités à l'acide ascorbique sont moins sensibles à la rénine, c'est parce que l'hypertensinogène sanguin a diminué à la suite d'une perturbation quelconque dans l'activité surrénalienne.

En somme, par nos différentes expériences, nous nous sommes efforcés de vérifier l'hypothèse à laquelle notre revue de la littérature scientifique nous avait conduit, à savoir que l'acide ascorbique : 1° abaissait



la pression artérielle ; et, 2° que cet effet hypotenseur s'exerçait par l'intermédiaire des surrénales.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ABEL, R. G., et PAGE, I. H., *J. Exptl. Med.*, **75** : 305, 1942.
2. ADAMS, E., et BAXTER, M., *Arch. Path.*, **48** : 13, 1949.
3. ALLARDYCE, J., FITCH, F., et SEMPLE, R., *Tr. Roy. Soc. Canada*, **42** : 25, 1948.
4. ALLARDYCE, J., SALTER, J., et RIXON, R., *Am. J. Physiol.*, **164** : 68, 1951.
5. ANDERSON, E., PAGE, E. W., LI, C. H., et OGDEN, E., *Am. J. Physiol.*, **141** : 393, 1944.
6. ANDRÆ, W. A., et BROWNE, J. S. T., *Can. Med. Assoc. J.*, **55** : 425, 1946.
7. ATTENBURGER, E., *Klin. Wchnschr.*, **15** : 1129, 1936.
8. BANERJEE, S., et GHOSH, N. C., *J. Biol. Chem.*, **166** : 25, 1946.
9. BEATTIE, J., *Brit. M. J.*, **2** : 813, 1947.
10. BELL, E. T., et CLAWSON, B. J., *Arch. Path.*, **5** : 939, 1928.
11. BESSEY, O. A., MENTER, M. L., et KING, C. G., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **31** : 455, 1934.
12. BILLING, L., *Arch. ges. Physiol.*, **235** : 791, 1935.
13. BLOMFIELD, A. L., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **65** : 456, 1939.
14. BOAS, N. F., et JAILER, J. W., *J. Clin. Endocrinol.*, **9** : 655, 1949.
15. BOGERT, F., *J. Pediat.*, **3** : 629, 1933.
16. BRANDT, W. L., DUBIN, W. M., et SAPIRSTEIN, L. A., *Am. J. Physiol.*, **164** : 73 : 1951.
17. BRAUN-MENÉNDEZ, E., FASCILOLO, J. C., LELOIR, L. F., et MUÑOZ, J. M., *J. Physiol.*, **98** : 283, 1940.
18. BRAUN-MENÉNDEZ, E., FASCILOLO, J. C., LELOIR, L. F., MESNOG, J. M., et TAQUINI, A. C., « Renal Hypertension », traduit par DEXTER, L. et THOMAS, Ch. S., Springfield, Ill., 1946.
19. BRAUN-MENÉNDEZ, E., et FOGLIA, V. G., *Rev. Soc. argent. de Biol.*, **20** : 556, 1944.

20. BRISKINS, H. L., STOKES, F. R., REED, C. I., et MRAZEK, R. G., *Am. J. Physiol.*, **138** : 385, 1943.
21. BRUCH, H., et VASLESEN, N. C., *Klin. Wchnschr.*, **15** : 490, 1936.
22. BRUGER, M., et ROSENKRANTZ, L., *Am. J. Med. Sc.*, **208** : 212, 1944.
23. BYROM, F. B., et WILSON, C., *J. Physiol.*, **93** : 301, 1938.
24. CARRIERS, G., et HURIEZ, C., « Le sang des hypertendus ». Doin, G. et Cie, édit., Paris, 1936.
25. COLLINGS, W. D., OGDEN, E., et TAYLOR, A. N., *Fed. Proc.*, **5** : 19, 1946.
26. CUSHING, H., *Lancet*, **2** : 119, 1930.
27. DAoud, K. M., et AGYADI, M. A. S. E., *Bioch. J.*, **32** : 1424, 1938.
28. DAUGHADAY, W. H., JAFFE, H., et WILLIAMS, R. H., *J. Clin. Endocrinol.*, **8** : 244, 1948.
29. DAVIS, N. S., et POSER, E. F., *J. A. M. A.*, **122** : 59, 1943.
30. DEANE, H. W., et MASSON, G. M. C., *Jour. Clin. Invest.*, **11** : 193, 1951.
31. DE COURCY, J. L., *Ann. Surg.*, **100** : 310, 1934.
32. DELL'ORE, R., *Rev. Soc. argent. de Biol.*, **5** : 126, 1942.
33. DELL'ORE, R., *Rev. Soc. argent. de Biol.*, **18** : 13, 1942.
34. DELTOUR, G. H., et KOLOGLU, S., *Ann. d'Endocrinol.*, **II** : 471, 1950.
35. DIAZ, J. T., et LEVY, S. E., *Am. J. Physiol.*, **125** : 586, 1939.
36. DONTIGNY, P., *Union médicale du Canada*, **78** : 416-538-670, 1949.
37. DRURY, D. R., FLASHER, J., GORDON, D. B., et DOROUGH, M. E., *Am. J. Physiol.*, **135** : 214, 1941.
38. DUGAL, L. P., et THÉRIEN, M., *Can. J. Research, E.*, **25** : 111, 1947.
39. DUGAL, L. P., et THÉRIEN, M., *Rev. Can. Biol.*, **6** (3) : 552, 1947.
40. DUGAL, L. P., et THÉRIEN, M., *Endocrinology*, **44** : 420, 1949.
41. ENGEL, F. L., COHN, C., et SOFFER, L. J., *Ann. Int. Med.*, **17** : 585, 1942.
42. ESCAMILLA, R., et LISSER, H., *J. Clin. Endocrinol.*, **2** : 65, 1942.
43. FARNSWORTH, E. B., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, **74** (1) : 57, 1950.
44. FASCIOLO, J. C., LELOIR, L. F., MUÑOZ, J. M., et BRAUN-MENÉNDEZ, E., *Rev. Soc. argent. de Biol.*, **16** : 643, 1940.



45. FERREBEC, J. W., RAGAN, C., ATCHLEY, D. W., et LÆB, R. F., *J. A. M. A.*, **113** : 1729, 1939.
46. FISHBERG, A. M., *Arch. Int. Med.*, **35** : 650, 1925.
47. FISHBERG, A., « Hypertension and Nephritis ». *Lea & Febiger*, Philadelphia, 1939.
48. FISHER, J. A., et HEWER, T. F., *J. Path. & Bact.*, **59** : 605, 1947.
49. FLASHER, J., et DRURY, D. R., *Am. J. Physiol.*, **158** : 438, 1949.
50. FLASHER, J., DRURY, D. R., et EDMONSTON, H., *Arch. Path.* (sous presse).
51. FRANK, R. T., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, **31** : 1204, 1934.
52. FRIEDMAN, B., SOMKIN, E., et OPPENHEIMER, E. T., *Am. J. Physiol.*, **128** : 481, 1940.
53. FRIEDMAN, S. M., *J. Lab. Clin. Med.*, **27** : 240, 1941.
54. FRIEDMAN, S. M., et FRIEDMAN, C. L., *Am. J. Physiol.*, **157** : 241, 1949.
55. FRIEDMAN, S. M., et FRIEDMAN, C. L., *Rev. Can. Biol.*, **8** : 482, 1949.
56. FRIEDMAN, S. M., et FRIEDMAN, C. L., *Endocrinology*, **46** : 367, 1950.
57. FRIEDMAN, S. M., FRIEDMAN, C. L., et NAKASHIMA, M., *Am. J. Physiol.*, **163** : 319, 1950.
58. FRIEDMAN, S. M., POLLEY, J. R., et FRIEDMAN, C. L., *J. Exptl. Med.*, **87** : 329, 1948.
59. GANTENBEIN, O., *Z. Biol.*, **100** : 8, 1940.
60. GANTENBEIN, O., *Chem. Zentr.*, **1** : 3670, 1940.
61. GAUDINO, N. M., *Rev. Soc. argent. de Biol.*, **20** : 470, 1944.
62. GENNES, L. de, BRICAIRE, H., et GERBEUX, M. de Fossey, *Presse méd.*, **48** : 541, 1947.
63. GIROUD, A., et MARTINET, M., *C. R. Soc. Biol.*, **135** : 1344, 1941.
64. GIROUD, A., MARTINET, M., et BELLON, M. T., *C. R. Soc. Biol.*, **135** : 514, 1941.
65. GIROUD, A., et SANTA, N., *C. R. Soc. Biol.*, **131** : 1176, 1939.
66. GIROUD, A., SANTA, N., et MARTINET, M., *C. R. Soc. Biol.*, **134** : 23, 1940.

67. GOLDBLATT, H., *Ann. Int. Med.*, **11** : 69, 1937.
68. GOLDBLATT, H., *Physiol. Rev.*, **27** : 120, 1947.
69. GOLDBLATT, H., *Am. J. Med.*, **4** : 100, 1948.
70. GOLDBLATT, H., LEWIS, H. A., et KAHA, J. R., « The pathogenesis and treatment of hypertension. Experimental observations », *Nelson Loose Leaf Medicine*, 1942.
71. GOLDBLATT, H., LYNCH, J. HANZAL, R. F., et SUMMERVILLE, W. W., *J. Exptl. Med.*, **59** : 347, 1934.
72. GOLDRING, W., et CHASIS, H., « Hypertension and hypertensive disease », N.-Y., *The Commonwealth Fund*, 1944.
73. GRANDON, J. H., LUND, C. C., et DILL, D. B., *New Eng. J. Med.*, **223** : 353, 1940.
74. GREEN, D. M., *J. A. M. A.*, **131** : 1260, 1946.
75. GREEN, D. M., *J. Lab. Clin. Med.*, **33** : 853, 1948.
76. GREEN, D. M., NELSON, J. N., et DODDS, G. A., *Fed. Proc.*, **8** : 60, 1949.
77. GROLLMAN, A., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, **57** : 102, 1944.
78. GROLLMAN, A., HARRISON, T. R., et WILLIAMS, J. R., *M. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **69** : 149, 1940.
79. GROLLMAN, A., et KONNERTH, A., *Endocrinology*, **48** : 213, 1951.
80. GUILLEMIN, R., et Selye, H., *Ann. d'Endocrinol.*, **II** (3) : 271, 1950.
81. HANDLER, P. F., et BERNHEIM, E., *Am. J. Physiol.*, **162** : 368, 1950.
82. HANDLER, P. F., et BERNHEIM, E., *Am. J. Physiol.*, **162** : 375, 1950.
83. HAYNES, F. W., et DEXTER, L., *Am. J. Physiol.*, **150** : 190, 1947.
84. HOSKINS, R. G., et FIERMAN, J. H., *Endocrinology*, **21** : 119, 1937.
85. HOUSSAY, B. A., et DEXTER, L., *Ann. Int. Med.*, **17** : 451, 1942.
86. HOYOS, M., et PALACIOS, H. C., *Anal. Inst. Biol.*, **10** : 173, 1939.
87. HUIDOBRO, F., et BRAUN-MENÉNDEZ, E., *Am. J. Physiol.*, **137** : 47, 1942.
88. HYMAN, A., et MENCHER, W. A., *J. Urol.*, **49** : 755, 1943.
89. HYMAN, G. A., RAGAN, C., et TURNER, J. C., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, **75** : 470, 1950.



90. JAYLE, M. F., *Ann. Biol. Clin.*, 2 : 93, 1947.
91. KASAHARA, M., et KANAMURA, R., *Klin. Wchnschr.*, 16 : 1543, 1937.
92. KEPLER, E. J., KENNEDY, R., DAVIS, A., WALTERS, W., et WILDER, R., *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 9 : 169, 1934.
93. KEYSER, L. D., et WALTERS, W., *J. A. M. A.*, 82 : 87, 1924.
94. KNOWLTON, A. I., BEATRINE, H. S., et LÆB, E., *Endocrinology*, 38 : 315, 1946.
95. KOHLSTÆDT, K. G., PAGE, I. H., et HELMER, O. M., *Am. Heart. J.*, 19 : 92, 1940.
96. LAFAYE, J., *J. Phys. et Pathol. gén.*, 31 : 1021, 1933.
97. LA MER, V. K., et CAMPBELL, H. L., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, 18 : 32, 1920.
98. LARAGH, J. H., et ALMY, T. P., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, 69 : 499, 1948.
99. LEATHEM, J. H., et DRILL, V. A., *Endocrinology*, 35 : 112, 1944.
100. LEE, R. E., et HOLZE, E. A., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, 76 : 325, 1951.
101. LEITER, L., et EICHELBERGER, L., *J. Clin. Invest.*, 18 : 477, 1939.
102. LEVINE, S. Z., MARPLES, E., et GORDON, H. H., *Science*, 90 : 620, 1939.
103. LEVINE, S. Z., MARPLES, E., et GORDON, H. H., *J. Clin. Invest.*, 20 : 199, 1941.
104. LEVINE, S. Z., MARPLES, E., et GORDON, H. H., *J. Clin. Invest.*, 20 : 209, 1941.
105. LEWISS, H. A., et GOLDBLATT, H., *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 18 : 459, 1942.
106. LEYTON, C., TURNBULL, H. M., et BRATTON, A. R., *J. Path. & Bact.*, 34 : 635, 1934.
107. LINSTEAD, R. P., et KRAYER, O., *Science*, 95 : 332, 1942.
108. LOCKWOOD, J. E., et HARTMAN, F. A., *Endocrinology*, 17 : 501, 1933.
109. LOCKWOOD, J. E., SWAN, D. R., et HARTMAN, F. A., *Am. J. Physiol.*, 117 : 553, 1936.
110. LÆB, R. F., *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 18 : 263, 1942.

111. LÖEB, R. F., ATCHLEY, D. W., FERREBEE, J. W., et RAGAN, C.,  
*Tr. A. Am. Physicians*, **54** : 285, 1939.
112. LONG, C. N. R., *Fed. Proc.*, **6** : 461, 1947.
113. LUND, C. C., LEVENSON, S. M., GREEN, R. W., PAIGE, R. W.,  
ROBINSON, P. W., ADAMS, M. A., MACDONALD, A. H., TAYLOR,  
F. H., et JOHNSON, R. E., *Arch. Surg.*, **55** : 557, 1947.
114. MASSON, G., CORCORAN, A. C., et PAGE, I. H., *Endocrinology*, **46** :  
441, 1950.
115. MASSON, G., HAZARD, J. B., CORCORAN, A. C., et PAGE, I. H.,  
*Arch. Path.*, **49** : 641, 1950.
116. MC CARRISON, R., *Lancet*, **1** : 348, 1921.
117. MC KEE, B. W., COBBEY, Jr., T. S., et GEIMAN, Q. M., *Endocri-  
nology* **45** : 21, 1949.
118. MC QUARRIE, I., JOHNSON, R. M., et ZEIGHER, M. R., *Endocrinology*,  
**21** : 762, 1937.
119. MORELLI, A., et d'AMBROSIO, L., *Arch. sci. biol.*, **24** : 351, 1938.
120. MORGAN, A. F., et SIMMS, H. D., *Science*, **89** : 565, 1939.
121. MORIKAWA, Y., *Endocrinology* (abstract) **4** : 615, 1920.
122. MORITZ, A. R., et OLDT, M. R., *Am. J. Path.*, **13** : 679, 1937.
123. MOURIQUAND, C., « Vitamines et carences alimentaires », *Ed.*  
*Albin Michel*, Paris, 1942.
124. MURRAY, H. C., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, **69** : 351, 1948.
125. MURRAY, H. C., et MORGAN, A. F., *J. Biol. Chem.*, **163** : 401, 1946.
126. NEUBAUER, E., *Biochem. Ztschr.*, **25** : 284, 1910.
127. NUZUM, F. R., et DALTON, J. W., *Am. Heart H.*, **16** : 643, 1938.
128. OGDEN, E., PAGÉ, E. W., et ANDERSON, E., *Am. J. Physiol.*, **141** :  
389, 1944.
129. OPSAHL, R., *Acta Med. Scandinav.*, Suppl. **92** : 9, 1938.
130. PAGE, I. H., *Am. J. Physiol.*, **134** : 789, 1941.
131. PAGE, I. H., et CORCORAN, A. C., « Arterial Hypertension. Its  
diagnosis and treatment. *The Year Book Publishers, Inc.*, Chi-  
cago, 1945.
132. PAGE, I. H., et CORCORAN, A. C., « Experimental Renal Hyper-  
tension », Springfield : *Charles, C. Thomas*, 1948.
133. PAGE, I. H., et HELMER, O. M., *J. Exptl. Med.*, **71** : 495, 1940.



134. PAGE, I. H., HELMER, O. M., KOHLSTÆDT, K. G., KEMFF, G. F., CORCORAN, A. C., et TAYLOR, R. D., *Ann. Int. Med.*, **18** : 29, 1943.
135. PAGE, I. H., Mc SWAIN, B., KNAPP, G. M., et ANDRUS, W. D., *Am. J. Physiol.*, **135** : 214, 1941.
136. PARROT, J. L., et RICHT, G., *Compt. rend. Soc. de Biol.*, **139** : 1072, 1945.
137. PERERA, G. A., *J. A. M. A.*, **129** : 577, 1945.
138. PERERA, G. A., *Proc. First Clinical ACTH Conf.*, Blakiston, 1950.
139. PERERA, G. A., FLAMING, T. C., PINES, K. L., et CRYMBLE, M., *Jour. Clin. Invest.*, **29** : 739, 1950.
140. PERERA, G. A., KNOWLTON, A. I., LOWELL, A., et LÆT, B. F., *J. A. M. A.*, **125** : 1030, 1944.
141. PERERA, G. A., *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **26** : 75, 1950.
142. PERLA, D., et MARMORSTON, J., *Arch. Path.*, **23** : 543, 1937.
143. PERLA, D., et MARMORSTON, J., *Arch. Path.*, **23** : 683, 1937.
144. PINES, K. L., PERERA, G. A., VILLOCKY, K., et BARROWS, A. D., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, **68** : 286, 1948.
145. PLENTL, A. A., PAGE, I. H., et DAVIS, W. W., *J. Biol. Chem.*, **147** : 143, 1943.
146. RABINOVICZ, M., et RATSIMAMANGA, A. R., *Compt. rend. Soc. de Biol.*, **144** : 1466, 1950.
147. RASKA, S. B., *J. Exptl. Med.*, **78** : 75, 1943.
148. RATSIMAMANGA, A. R., *Compt. rend. Soc. de Biol.*, **138** : 19, 1944.
149. REMINGTON, J. W., COLLINGS, W. D., HAYS, H. W., PARKINS, W. M., et SINGLE, W. W., *Endocrinology*, **29** : 740, 1941.
150. REMINGTON, J. W., PARKINS, M., COLLINGS, W. D., HAYS, W. H., et SWINGLE, W. W., *Am. J. Physiol.*, **132** : 622, 1941.
151. RICHARD, E., et LEE, N. S., *Am. J. Physiol.*, **149** : 465, 1947.
152. RIMBAUD, P., et DELMAS, A., *Presse méd.*, **47** : 942, 1939.
153. RINEHART, J. F., WILLIAMS, O., et CAPPELLER, W., *Arch. Path.*, **32** : 169, 1941.
154. ROBBARD, G., et FREED, S. C., *Endocrinology*, **30** : 365, 1942.
155. ROGERS, W. F., et WILLIAMS, R. H., *Arch. Path.*, **46** : 451, 1948.
156. ROTHLIN, E., *Schweiz. med. Wochschr.*, **71** : 1308, 1941.

157. RUSSI, S., BLUMENTHAL, H. T., et GRAY, S. H., *Arch. Int. Med.*, **76** : 284, 1945.
158. SAPEIKA, N., *Arch. Int. Med.*, **82** : 263, 1948.
159. SAPIRSTEIN, L. A., BRANDT, W. L., et DRURY, D. R., *Proc. soc. Exptl. Biol. & Med.*, **73** : 82, 1950.
160. SAPIRSTEIN, L. A., SOUTHARD, F. R., et OGDEN, E., *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **50** : 320, 1942.
161. SARASON, E. L., *Arch. Int. Med.*, **71** : 702, 1943.
162. SAYERS, G., *Physiol. Rev.*, **30** : 241, 1950.
163. SAYERS, G., et SAYERS, M. A., *Recent Progress in Hormone Research*, **2** : 81, 1948.
164. SAYERS, G., SAYERS, M. A., LIANG, T. Y., et LONG, O. N. H., *Endocrinology*, **38** : 1, 1946.
165. SCHADE, H. A., *Klin. Wchnschr.*, **14** : 60, 1935.
166. SCHAFFENBURG, C., MASSON, G. M. C., et CORCORAN, A. C., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, **74** : 358, 1950.
167. SCHRÖEDER, H. A., et ADAMS, M. H., *J. Exptl. Med.*, **73** : 531, 1941.
168. SEALOCK, R. R., et LAN, T. H., *J. Biol. Chem.*, **167** : 689, 1947.
169. SELYE, F. L., *Can. Med. Assoc. J.*, **57** : 325, 1947.
170. SELYE, H., *Rev. Can. de Biol.*, **2** : 501, 1943.
171. SELYE, H., *Can. Med. Assoc. J.*, **50** : 426, 1944.
172. SELYE, H., *Can. Med. Assoc. J.*, **50** : 432, 1944.
173. SELYE, H., *Ann. Endocrinology*, **7** : 289, 1946.
174. SELYE, H., *J. Clin. Endocrinology*, **6** : 117, 1946.
175. SELYE, H., « Textbook of Endocrinology », *Acta Endocrinologica*, Montréal, 1947.
176. SELYE, H., *Lancet*, **CCLX** : 483, 1951.
177. SELYE, H., *Rev. Can. de Biol.*, **9** (5) : 473, 1951.
178. SELYE, H., « Stress », *Acta, Inc. Medical Publishers*, Montréal, Canada, 1950.
179. SELYE, H., HALL, C. E., et ROWLEY, E. M., *Can. Med. Assoc. J.*, **49** : 88, 1943.
180. SELYE, H., et PENTZ, E. I., *Can. Med. Assoc. J.*, **49** : 264, 1943.
181. SHAKEN, J. G., et GREEN, D. M., *Am. J. Physiol.*, **155** : 290, 1948.



182. SHORR, E., *Am. J. Med.*, **5** : 783, 1948.
183. SOAJE-ECHAGUE, E., *Rev. Soc. argent. Biol.*, **20** : 1, 1944.
184. SOFFER, L. J., ENGLE, F. L., et OPPENHEIMER, B. S., *J. A. M. A.*,  
**115** : 1860, 1940.
185. SUSUMU, S., *Toboku, J. Exptl. Med.*, **36** : 211, 1939.
186. SWINGLE, W. W., PARKINS, W. M., et REMINGTON, J. W., *Am. J. Physiol.*, **134** : 503, 1941.
187. SZENT-GYORGI, A., *J. Biol. Chem.*, **22** : 1387, 1928.
188. TERADA, K., *Toboku J. Exptl. Med.*, **36** : 180, 1939.
189. THÉRIEN, M., LEBLANC, J. HÉROUX, O., et DUGAL, L. P., *Can. J. Res. E.*, **27** : 349, 1949.
190. THIBAUT, F., GUILLAUMAT, L., et PLACA, A., *Presse méd.*, **45** : 990, 1937.
191. THOMPSETT, E. L., et OASTLER, E. G., *Glasgow, M. J.*, **28** : 349, 1947.
192. THORN, G. W., DORRANCE, S. S., et DAY, E., *Ann. Int. Med.*, **16** : 1053, 1942.
193. THORN, G. W., HOWARD, R. R., et EMERSON, K., *J. Clin. Invest.*, **18** : 449, 1939.
194. TISLOWITZ, R., *Klin. Wchnschr.*, **14** : 1641, 1935.
195. TREAGER, H. S., GABUZDA, G. J., ZAMCHECK, N., et DAVIDSON, C. S., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, **75** : 517, 1950.
196. VANDEN-BOOSCHE, M., *Ann. d'Endocrinology*, **10** : 276, 1949.
197. VEGTER, J. J. M., *Acta Brevia Neerland. Physiol. Pharmacol. Microbiol.*, **12** : 12, 1942.
198. VEGTER, J. J. M., *Chem. Zentr.*, **II** : 554, 1942.
199. WAKERLIN, G. E., et MOSS, W. G., *Fed. Proc.*, **3** : 34, 1944.
200. WEIL, P. G., et BROWNE, J. S. L., *J. Clin. Invest.*, **19** : 772, 1940.
201. WHITE, R. J., *Am. J. Surg.*, **32** : 347, 1936.
202. WIDENBAUER, F., *Klin. Wchnschr.*, **15** : 1158, 1936.
203. WILKINS, L., LEWIS, R. A., KLEIN, R., GARDNER, L. I., GRIGLER, J. F., ROSENBERG, E., et MIGEON, C. J., *J. Clin. Endocrinol.*, **11** : 1, 1951.
204. WILLIAMS, J. B., DIAZ, Jr. J. T., BURCH, J. C., et HARRISON, T. R., *Am. J. M. Sc.*, **198** : 212, 1939.

205. WILLIAMS, J. B., HARRISON, T. R., et GROLLMAN, A., *J. Clin. Invest.*, **18** : 373, 1939.
  206. WISHNOPSKY, M., et BYRON, C. S., *Arch. Int. Med.*, **47** : 790, 1931.
  207. WISSELOW, O. L. V. S., et THOMPSON, W. A. R., *Quart. J. Med.*, **7** : 361, 1939.
  208. ZWEIFACH, B. W., ROSENFELD, S., BAEZ, S., et SHORR, E., « Factors regulating blood pressure. » *Zweifach, B. W., Shorr, E., éditeurs*, New-York : Josiah Macy, Jr. Foundation, 1947, pp. 72-87.
  209. ZWEIFACH, B. W., et SHORR, E., « Factors regulating blood pressure », New-York : Josiah Mary Jr. Foundation, 1947, pp. 12, 100.
  210. ZWEIFACH, B. W., et SHORR, E., *Fed. Proc.*, **8** : 175, 1949.
-



## ANALYSES

---

**The case of cepharantin.** (Le cépharantin.) *Lancet*, Annotations, 2 : (8 septembre) 1951.

Le cépharantin est un alcaloïde extrait du *Stephania cepharanta*, plante de la famille des *Menispermaceae* vivant à Formose. Il fut isolé par le chimiste japonais H. Kondo, aux environs de 1935. Hasegawa, de l'Institut des maladies infectieuses de Tokio, et ses collaborateurs l'étudièrent particulièrement. D'après eux, il présentait une toxicité réduite, une action destructive sur la bacille tuberculeux *in vitro* ; il arrêta l'évolution des lésions tuberculeuses expérimentales et, parfois, en favorisait la guérison avec résolution complète des lésions.

Il semblait avoir une action à la fois anti-allergique et bactériostatique ; il stimulait le tissu réticulo-endothélial.

En 1937 et dans les années qui suivirent, de nombreux rapports cliniques apparurent au Japon. Des doses de 0.01 à 1.0 milligramme données par la bouche, tous les jours, ou dans les veines, deux fois par semaine, amenèrent des améliorations considérables chez des patients souffrant de tuberculose. L'administration de la drogue demandait des soins particuliers, surtout lorsqu'il s'agissait de malades porteurs de cavernes pulmonaires. Dans un sanatorium, on rapporta une mortalité réduite de 50 pour cent et un taux de guérison quatre fois supérieur à celui qu'on avait constaté habituellement. Des résultats appréciables ont été obtenus dans le lupus et les tuberculoses oculaires, laryngées ou chirurgicales.

La drogue fut administrée quotidiennement par la bouche aux enfants, dans les écoles, et aux ouvriers de certaines usines. Un rapport paru en 1940 démontrait que ces enfants et ces ouvriers n'avaient pas contracté la tuberculose. De plus, la réaction de Mantoux était négative et ceux qui présentaient, auparavant, un Mantoux fortement positif en présentaient un très atténué après l'administration du cépharantin.

Le cépharantin fut associé au B.C.G., à titre préventif, avec des résultats meilleurs qu'avec le B.C.G. seul.

Pendant la guerre, les Japonais distribuèrent largement le cépharantin au sein des forces armées et chez les ouvriers en munition, avec, d'après eux, des résultats remarquables, tant au point de vue prophylactique que curatif de la tuberculose.

En 1942, on découvrit qu'il pouvait guérir la lèpre et, en 1944, on rapporta qu'il avait aussi une action favorable dans la coqueluche, l'asthme et les morsures de serpents. A la fin de la guerre, ce médicament était utilisé largement à travers tout le pays.

Après la guerre, le cépharanthin fut le sujet d'études particulières, hors du Japon. Plusieurs chercheurs travaillant indépendamment ne lui trouvèrent aucune action contre la tuberculose expérimentale du cobaye. Dans certains cas même, l'administration prolongée du médicament provoqua une aggravation de la maladie. Une observation clinique poussée faite à l'université Tohoku, de Sendai, démontra son inutilité dans la tuberculose humaine.

Actuellement, le personnel médical des forces américaines d'occupation poursuit ses travaux de recherche sur le cépharanthin. Il vaut mieux attendre avant de l'enterrer, comme on a fait dans certains milieux scientifiques américains.

Sylvio LeBLOND.

M. RISER, Mlle LAVITRY, M. N. GLEIZE et PASCAL. **La médullo-sclérose surrénale.** (Traitement de l'hypertension artérielle humaine). *La Presse médicale*, 42 : 869, (20 juin) 1951.

Les auteurs se demandent avec raison s'il est possible de préciser l'action hypertensive de la surrénale. Cette action est-elle due à la portion médullaire ou corticale de la glande ou à une synergie de ces deux parties si différentes à tous égards ?

La corticale surrénale paraît bien avoir, soit un rôle permanent hypertenseur, soit le pouvoir de maintenir un chiffre tensionnel normal suffisant.

C'est ainsi que la plupart des adénomes endocriniennes de la cortico-surrénale entraînent habituellement une hypertension permanente. Mais ceci n'est pas une règle absolue et nombre de syndromes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal ne modifient pas les chiffres tensionnels.

L'action tensive de la médullaire surrénale a été envisagée à propos du maintien d'une pression permanente normale, d'hypertension continue ou paroxystique.

Ici encore, les faits expérimentaux et anatomiques sont contradictoires. D'une part, on connaît bien les poussées d'hypertension paroxystique des médullo-surrénalomes ; d'autre part, la ligature des grosses veines capsulaires, le curettage de la médullaire surrénale n'apportent pas d'éléments définitifs.

Les auteurs ont tenté de faire une destruction chimique de la portion médullaire (médullo-sclérose) de la glande surrénale chez des patients atteints d'hypertension artérielle maligne.

Ils utilisent une solution d'acide salicylique à 30 pour cent dans le Subtosan-retard à 20 pour cent ; 4 à 5 c.c. de ce produit sclérosant sont injectés en plusieurs points de la médullaire surrénale, de chaque côté, après abord direct et après ablation habituelle de la chaîne sympathique, selon la technique de Smithwick.



On détermine une chute importante et durable de la tension artérielle. On n'a pas observé d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë, mais seulement une inhibition fonctionnelle temporaire de la corticale surrénale qu'il faut mesurer par le dosage des 17-cétostéroïdes et combattre avec précision.

La médullo-sclérose surrénale a certainement de l'intérêt, mais la disposition anatomique variable de la médullaire rend encore incomplète l'injection sclérosante et nécessite une nouvelle mise au point.

Antonio MARTEL.

B. SHAFFER, C. F. BURGOON et J. H. GOSMAN. **Acute glomerulonephritis following administration of *Rhus Toxin*.** (Glomérulo-néphrite consécutive à l'administration de toxine de *Rhus toxicodendron*). *J.A.M.A.*, **146** : (25 août) 1951.

L'emploi d'extraits de *Rhus toxicodendron* (herbe à la puce) pour le traitement de la dermite aiguë causée par le contact avec cette plante est très répandu. Dans ce travail, les auteurs rapportent deux cas de glomérulonéphrite, l'un mortel, l'autre très grave, et qui a failli entraîner la mort.

L'extrait de *Rhus toxicodendron* s'emploie, soit par la bouche, soit en injections intramusculaires, comme traitement curatif ou comme traitement prophylactique. Dans les deux cas, cette thérapeutique peut causer des réactions locales et des réactions générales : choc, convulsions, hyperthermie, etc. Dans plusieurs cas, la dermite (herbe à la puce) s'en est trouvée exagérée, a été prolongée et on a vu quelquefois survenir des phénomènes hémorragiques.

Des accidents rénaux ont déjà été rapportés par Rytand chez sept patients, dont trois sont morts.

Les auteurs signalent que le Comité de chimie et de pharmacie de l'A.M.A. met en garde ceux qui veulent employer ces extraits dans le traitement de l'herbe à la puce et souligne, de plus, leur inutilité. En effet, aucune étude sérieuse n'a pu établir d'une façon certaine l'efficacité de ces préparations.

Une observation d'un cas mortel est rapportée ; nous le résumons brièvement.

Un malade, âgé de soixante et un ans, contracte l'herbe à la puce. Il avait déjà souffert de la même maladie, dix ans auparavant. Il reçoit quatre injections d'un extrait de *Rhus toxicodendron* (*poison ivy extract*). La dermite s'exagère, une érythrodermie généralisée apparaît ; les bulles deviennent, les unes hémorragiques, les autres purulentes et le malade est admis à l'hôpital, le 17 septembre. Un traitement anodin de son herbe à la puce est appliqué, le malade s'améliore de sa peau mais un œdème apparaît aux jambes, la pression artérielle monte à 221/118, l'azotémie à 1 g. 05 pour mille, le patient fait de l'anurie et meurt, le 21

octobre, soit vingt-six jours après son admission. L'autopsie n'a révélé comme seule lésion qu'une glomérulonéphrite aiguë.

Quant à l'autre malade, il a évolué sensiblement de la même façon, mais, plus heureux, il a survécu.

Les conclusions de ce travail sont les suivantes :

Deux cas de glomérulonéphrite aiguë survenues chez deux malades traités par un extrait de *Rhus toxicodendron* sont rapportés.

Chez le malade qui est décédé, l'éosinophilie, l'urticaire et les modifications histologiques au niveau des reins sont l'indice et le résultat d'une réaction allergique.

L'extrait de *Rhus toxicodendron* est éventuellement un allergène qui peut provoquer des réactions générales.

Il n'est nullement démontré que l'extrait de *Rhus toxicodendron* (*poison ivy extract*) ait une valeur quelconque dans le traitement de l'herpès à la puce. A cause de ces dangers possibles, l'extrait ne doit pas être employé.

Émile GAUMOND.

C. R. FREEBLE et J. F. DONOHUE. **Syphilis and gonorrhea as causes of blindness.** (La syphilis et la blennorrhagie, causes de cécité.) *J.A.M.A.*, **146** : (18 août) 1951.

Pendant une période de dix ans (1939-1949), les auteurs ont fait dans l'État de l'Ohio, un relevé des causes de cécité, telles qu'on les avait déclarées à l'État.

Parmi les causes de cécité, 852 cas ont été attribués à une origine infectieuse sur 6,442. Sur les 852 cas de cécité par infection, 507 avaient comme origine la syphilis, soit 59.5 pour cent.

Les 507 personnes aveugles à cause de la syphilis représentaient 7.9 pour cent de tous les aveugles déclarés en Ohio pendant ces dix années.

Durant ces mêmes années de 1939-49, une campagne sérieuse fut menée contre les maladies vénériennes dans cet État, mais le nombre d'aveugles syphilitiques n'a pas changé ou a varié très peu.

La gonorrhée est une cause de cécité presque négligeable ; en effet, seulement 0.4 pour cent de tous les cas de cécité, pendant cette période, rapportés comme conséquence d'ophtalmie gonococcique.

En ce qui concerne le sexe, les auteurs ont trouvé que ce sont les hommes surtout, et dans la proportion de plus de deux pour un par rapport aux femmes, qui souffrent de cécité.

Ils ajoutent, toutefois, que cette différence peut s'expliquer par le fait que, l'homme étant le gagne-pain de la famille, il est plus porté à demander assistance à l'État.

La proportion des noirs qui deviennent aveugles à cause de la syphilis par rapport aux blancs est au même taux que la syphilis elle-même dans les deux races.



Les statistiques de l'Ohio démontrent que l'âge moyen où on contracte la syphilis est de 25 ans et que l'âge moyen où cette maladie cause la cécité est de 42 ans, et il semble que la cécité due à la syphilis apparaitrait, en moyenne, 17 ans après la période primo-secondaire de la maladie.

La raison la plus fréquente de cécité chez les syphilitiques a été l'atrophie optique dans 67.7 pour cent des cas. Quant à la kératite interstitielle, elle en fut responsable dans 10.4 pour cent des cas.

Les auteurs terminent leur travail en insistant sur le fait que des diagnostics précis doivent être faits et des statistiques bien tenues, si on veut fournir une idée juste de la cécité en rapport avec la syphilis ou la gonorrhée.

Émile GAUMOND.

J. J. HERBERT. **Homografts and the bone bank.** (Greffes humaines et la banque d'os.) *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **33** : 316, (août) 1951.

L'idée de conserver de l'os pour s'en servir n'est pas nouvelle en chirurgie. Dès 1912, Carrel faisait des travaux à ce sujet et, en 1920, réalisait aussi une greffe. Aux États-Unis, Wilson, de New-York, a le premier, en 1947, entrevu les avantages de l'os conservé au froid. On sait aujourd'hui qu'il y a peu de différence pour une greffe osseuse entre une greffe prélevée sur le même sujet, sur un autre humain ou même une greffe d'os d'une autre espèce.

Il faut viser, dans la conservation de l'os, à assurer l'intégrité cellulaire, ce qui est assuré par une congélation rapide. Si la congélation se fait lentement, l'eau et les sels se dispersent et les cellules sont détruites par de larges cristaux de glace. Il faut aussi que la congélation se fasse très rapidement ; par exemple, quand l'os est gelé en l'espace d'une demi-heure, les cellules resteront à peu près intactes : s'il faut une heure, beaucoup de cellules seront détruites. C'est entre 30° et 40° centigrades sous zéro que le procédé de congélation atteint le mieux son but.

Quant aux microbes, malheureusement, le froid ne les tue pas tous ; c'est pourquoi il faut travailler avec une asepsie rigoureuse.

Que devient le greffon conservé au froid ? A ce sujet, on a émis beaucoup d'opinions. Celle de l'auteur est que :

- 1° Parfois, le greffon meurt et il est entièrement remplacé par de l'os nouveau ;
- 2° Parfois, il meurt partiellement et il est remplacé partiellement ;
- 3° Il peut mourir complètement et être remplacé partiellement ;
- 4° Il peut mourir et ne pas être remplacé.

Ces greffons proviennent surtout de membres amputés ou de cadavres chez qui l'os est prélevé aussitôt après la mort. Le groupement sanguin n'a pas d'importance.

Ces greffes sont placées dans des tubes stériles qui sont scellés dans des bouteilles stériles. Ils peuvent être conservés pendant des mois.

L'auteur décrit ensuite l'appareil dont il se sert pour conserver ses greffes. Jusqu'à aujourd'hui, il a fait quatre-vingt-deux interventions.

Louis-Philippe Roy.

Wesley W. SPINK, Frederick HOFFBAUER, W. WALKER et Robert GREEN. **Histopathology of the liver in human brucellosis.** (L'histopathologie du foie dans la brucellose humaine.) *J. Lab. & Clin. Med.*, 34 : 40-58, (janvier) 1949.

Spink et ses assistants rapportent l'étude de dix biopsies du foie qui ont été faites chez des malades qui souffraient de brucellose aiguë. Ils décrivent aussi l'aspect histologique des tissus du onzième malade qui fut autopsié. Ce qui frappe le plus, c'est que, dans chaque cas, on a trouvé des lésions hépatiques. Dans dix cas, on a pratiqué une grande quantité d'épreuves, afin d'évaluer la fonction hépatique, en même temps qu'on a fait des biopsies.

Ce que l'on a trouvé comme lésions fondamentales dans le foie, ce sont des granulomes dans les lobules et dans les espaces portes, de même qu'une infiltration cellulaire dans les espaces portes. Le granulome n'est pas spécifique de la brucellose et on ne peut pas le distinguer de la sarcoïdose et, dans certains cas, de la tuberculose ni de la syphilis. Bien des fois, on n'a pas trouvé de réponses anormales aux épreuves de la fonction hépatique, bien que la lésion histologique soit importante.

Bien qu'il n'y ait pas de relation directe définitivement établie entre la brucellose et la cirrhose hépatique, il devient de plus en plus évident que la brucellose doit jouer un rôle secondaire important dans la production de la cirrhose. Les auteurs croient que, dans les cas douteux, la prise d'un spécimen convenable de foie par le moyen d'une aiguille à biopsie peut être un moyen de diagnostic très utile.

Pierre JOBIN.

---



## CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

---

### UN GRAND HONNEUR AU DOYEN VÉZINA

---

#### Doctorat de l'université de Paris au docteur Charles Vézina

---

Le doyen de la Faculté de médecine de l'université Laval vient de recevoir une nouvelle particulièrement honorifique : le recteur de l'université de Paris, monsieur Jean Sarrailh, décernera un doctorat d'honneur au docteur Charles Vézina à la séance solennelle de la rentrée de l'université de Paris, qui aura lieu le 1<sup>er</sup> décembre en la Sorbonne devant tout le corps diplomatique et universitaire. C'est un honneur rare et de haute portée qui vient couronner une vie entièrement orientée vers la science médicale et simultanément vers la culture française en médecine canadienne. Le docteur Vézina s'est en effet toujours consacré à cette tâche méritoire et parfois ingrate sans jamais y voir autre chose que le bien de son milieu universitaire, médical et québécois.

Bien plus, cet honneur vient couronner une série impressionnante de titres qui lui ont été décernés au cours de sa brillante carrière : membre du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, F.R.C.S. ; docteur en droit de l'université d'Ottawa ; chevalier de la Légion d'honneur ; commandeur de l'Ordre de l'Empire britannique (C.B.E.) ; membre de l'Académie de chirurgie de Paris et de l'*American Surgical Association*. A Québec, il dirige, depuis de longues années, un Service de chirurgie à l'Hôtel-Dieu et, tout récemment, il a fondé le Centre anticancéreux de l'université Laval dont il est le directeur. Nous nous plaisons du reste à reproduire ici la lettre de monsieur Sarrailh.

Université de Paris

en Sorbonne, le 12 octobre 1951.

*Monsieur le doyen et honoré collègue,*

*Il m'est particulièrement agréable de vous informer que,  
sur la proposition de notre Faculté de médecine, le Conseil de*

*L'université de Paris a décidé de vous conférer le grade de docteur « Honoris causa ».*

*Le diplôme et les insignes de votre grade doivent vous être remis au cours de la séance solennelle de Rentrée de l'université qui se déroulera à la Sorbonne le samedi 1<sup>er</sup> décembre prochain. L'université de Paris sera heureuse de vous avoir comme invité pendant quelques jours.*

*En outre, un dîner officiel réunira dans les Salons de l'université, le soir de la séance, les nouveaux docteurs « Honoris causa », les représentants diplomatiques des divers pays et les personnalités universitaires françaises.*

*Veuillez agréer, Monsieur le doyen et honoré collègue, l'expression de mes sentiments de haute et dévouée considération.*

LE RECTEUR,  
(signé) Jean Sarrailh

Monsieur CHARLES VÉZINA,  
Doyen de la Faculté de médecine de l'université Laval  
de Québec.

C'est un honneur qui couronne à juste titre une carrière fructueuse toute vouée à la culture française et médicale en terre canadienne et qui mérite à son récipiendaire les félicitations de tous ses collègues.

---

### Médecins canadiens en France

---

A la 1<sup>re</sup> réunion de l'Association des médecins canadiens en France (A.M.C.F.), le professeur Raoul Kourilsky a annoncé la nouvelle qu'après entente avec le directeur de l'Assistance publique, la Faculté de médecine de Paris, l'Association des médecins des hôpitaux et le Comité d'orientation franço-canadien, on remettra aux canadiens qui étudient en France, tout particulièrement à Paris, un diplôme attestant les différents stages dans les Services ; ceci tentera d'établir l'équivalence avec les études faites dans les hôpitaux américains pour l'obtention du certificat de spécialiste à Québec et au Canada.

C'est là une amélioration notable qui diminuera les difficultés qu'ont les organismes canadiens et américains avec les milieux européens.

Les nouveaux officiers de l'A.M.C.F. élus à cette réunion du 16 octobre dernier sont les Messieurs suivants :

*Président* : le docteur Flavien Mélançon, Montréal ;

*Vice-président* : le docteur Jean Delage, Québec ;

*Secrétaire-trésorier* : le docteur Jean Laframboise, Ottawa ;

*Conseillers* : les docteurs André Gagné, P.-P. Julien et Marcel Cloutier.

---



### Cours de technologie médicale

---

#### L'UNIVERSITÉ LAVAL INAUGURE UN NOUVEAU COURS D'HYGIÈNE

La Faculté de médecine de l'université Laval à Québec vient d'organiser un nouveau cours qui aura pour but de former des techniciens pour les hôpitaux, les sanatoriums et d'autres établissements d'hygiène publique.

Le cours entier, qui devrait remédier à la pénurie de techniciens compétents, exige deux années de formation avec expérience pratique dans les laboratoires de l'université et des hôpitaux pour compléter les conférences théoriques.

Le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, a dit que le nouveau cours répondait à un grand besoin et serait très utile pour les hôpitaux de la province de Québec. « Des relevés ont démontré, a-t-il dit, qu'il faudrait au moins un millier de techniciens dans les hôpitaux déjà existants et qu'il en faudra encore plus à mesure que les hôpitaux et les Services d'hygiène publique croîtront en nombre et en importance. » Le gouvernement fédéral appuie le nouveau projet au moyen d'une subvention de plus de \$54,000.

Cette somme, a ajouté le ministre, permettra d'obtenir une certaine quantité d'appareils scientifiques que l'on mettra à la disposition des nouveaux étudiants, et de payer une partie des appointements du directeur du cours, du directeur adjoint et du personnel enseignant.

L'année académique sera de 50 semaines dont 30 seront consacrées aux conférences et à la pratique de laboratoire à l'université et 20 au travail avec des techniciens déjà employés dans les hôpitaux.

---

#### Le docteur Louis-Paul Dugal, président de la Société canadienne de physiologie

---

A la 15<sup>e</sup> réunion annuelle de la Société canadienne de physiologie, tenue à l'université Queen's, de Kingston, Ontario, quelque deux cents membres se sont choisis comme président le docteur Louis-Paul Dugal, directeur de l'Institut de physiologie humaine à la Faculté de médecine, en remplacement du docteur J. K. W. Ferguson, de Toronto. Les autres officiers sont : le docteur J. B. Collip, vice-président, le docteur A. C. Burton, secrétaire et le docteur Léonard Bélanger, trésorier. Les autres directeurs sont : les docteurs C. H. Best, M. Brown, H. B. Coelier, S. M. Friedman et Eugène Robillard.

Membre de la Société canadienne de physiologie depuis seize ans, le docteur Dugal y a toujours présenté ses travaux de médecine expéri-

mentale avec beaucoup d'assiduité et d'intérêt. Il y a publié entre autres ses recherches sur l'acclimatation au froid chez les rats et chez les singes. A cette dernière réunion, les membres de son département ont présenté avec lui quatre travaux scientifiques portant sur le froid et l'acide ascorbique.

L'on sait que le docteur Dugal, o.b.e., en plus d'être professeur titulaire de physiologie de l'acclimatation est un des directeurs du Conseil national de recherches et qu'il est commandant du Corps d'aviation canadien à la section des recherches.

---

### Délégation de Laval à la Société canadienne de physiologie

---

Au dernier congrès de la Société canadienne de physiologie, tenu à l'université Queen's les 26 et 27 octobre dernier, notre Faculté de médecine était représentée par huit de ses chercheurs qui y ont présenté cinq travaux scientifiques. Ce sont : le professeur Louis-Paul Dugal, o.b.e., le nouveau président de la Société, le docteur Georges-A. Bergeron, le docteur Édouard Pagé, le docteur André Desmarais, le docteur Mercédès Thérien, le docteur Gustave Bourbeau, le docteur J.-P. Lachance et le docteur Fernand Martel.

Les délégués de Laval ont présenté les communications suivantes :

— G.-A. Bergeron and Gustave Bourbeau (by invitation). *Observations on chronic toxicity of hexahomoserine (alpha-amino-epsilon-hydroxycaproic acid) in the dog.*

— Louis-Paul Dugal and Guy Fortier (by invitation). *Ascorbic acid and acclimatization to cold in monkeys.*

— M. Thérien and L.-P. Dugal. *Studies on the relations between ascorbic acid and adrenal function.*

— Édouard Pagé and Louis-Marie Babineau (by invitation). *Influence of diet on metabolic response to cold in the rat.*

— Guy Fortier (by invitation) and Louis-Paul Dugal. *Prevention, by thiamine chloride, of the ill-effects of alcohol in monkeys submitted to anoxia.*

Les docteurs Guy Fortier et Fernand Martel furent élus membres de la société.

Le prochain congrès aura lieu à Québec, à l'automne 1952, année du centenaire de Laval, sous la présidence du docteur Louis-Paul Dugal.

---



### Le docteur Dugal à Saint-Louis, Missouri

---

Au II<sup>e</sup> Congrès international de gérontologie tenu à Saint-Louis, Missouri, en septembre dernier, le docteur Louis-Paul Dugal et son assistant, Monsieur O. Héroux, ont présenté un travail, intitulé : *The effect of ascorbic acid on blood pressure in relation to the adrenal cortex.*

De plus, le docteur Dugal s'est vu confier l'honneur de présider une séance sur le problème du vieillissement où l'on a traité de recherches en gérontologie.

---

### Société d'histoire de la médecine

---

#### OFFICIERS ET MEMBRES

Président d'honneur : le docteur Charles Vézina.  
Président : le docteur Charles-A. Gauthier.  
Premier vice-président : M. l'abbé Arthur Maheux.  
Deuxième vice-président : le docteur Émile Gaumond.  
Secrétaire : le docteur Jean-Ths Michaud.  
Assistant-secrétaire : le docteur Benoît Boucher.

#### MEMBRES CORRESPONDANTS

MM. les docteurs : Roméo Boucher,  
Philippe Panneton,  
Albert Lesage,  
L.-F. Dubé,  
Roma Amyot,  
Laignel-Lavastine,  
Roger Dufresne,  
Louis-Joseph Gobeil,  
William Francis,  
Georges Barraud,  
Wicker Sheimer.

#### MEMBRES ACTIFS

Messieurs : Antoine Roy,  
Docteur Rosaire Gingras,  
Jean-Charles Bonenfant,  
Luc Lacoursière,  
Docteur Jean-Louis Bonenfant,  
Docteur Émile Gaumond,

Charles-Marie Boissonnault,  
M<sup>gr</sup> Félix-Antoine Savard,  
Antonio Drolet,  
Docteur Henri Marcoux,  
Docteur Richard Lessard,  
Docteur C.-A. Martin.

---

### A la Société internationale d'histoire de la médecine

---

Lors de la réunion d'août du Comité permanent de la Société internationale d'histoire de la médecine, le professeur Pierre Jobin a été élu membre correspondant de cet organisme.

R. B.

---

### La Revue du Praticien

---

C'est un journal d'enseignement postscolaire dirigé par le professeur Baudoin et édité chez Bailliére, à Paris. C'est la fusion de deux périodiques en un seul, le *Paris médical* et le *Journal des praticiens*. Le premier numéro vient de paraître en septembre.

---

### Jury du Concours d'agrégation

---

A la dernière séance de la Faculté de médecine, le Conseil a procédé à la nomination des examinateurs pour le concours d'agrégation de 1952.

Le jury se compose de 6 membres dont trois professeurs titulaires, deux agrégés et un suppléant. Voici le choix de la Faculté :

*En chirurgie* : les docteurs Florian Trempe, président, François Roy, Jean-Louis Petitclerc, Paul Poliquin, Gustave Auger et Wilfrid Caron, suppléant.

*En dermatologie* : les docteurs Émile Gaumond, président, Carleton Auger, Antonio Martel, Maurice Beaudry, Honoré Nadeau et Eustace Morin, suppléant.

Pierre JOBIN.

---