

# LAVAL MÉDICAL

VOL. 31

N° 3

MARS 1961

## COMMUNICATIONS

---

### LA CYTOLOGIE EXFOLIATRICE DANS UN MILIEU HOSPITALIER \*

par

Léonard BERNIER, F.R.C.P. (C)

*assistant dans le département de pathologie de l'Hôtel-Dieu de Québec*

---

La cytologie exfoliatrice est un procédé de laboratoire assez nouveau dans notre milieu. Jusqu'à il y a environ un an et demi, il n'y avait pas à Québec de laboratoire organisé s'occupant exclusivement de cytologie. Cela ne veut pas dire que cette branche du laboratoire était totalement inconnue, puisque quelques médecins de laboratoire font depuis plusieurs années des examens cytologiques à la demande des cliniciens. On pratique aussi depuis longtemps des examens histopathologiques sur des culots de centrifugation, des expectorations ou des liquides d'épanchements. Cette section du laboratoire a débuté à Québec par l'ouverture d'un laboratoire à l'Hôtel-Dieu de Québec, au mois de juillet 1959. L'hôpital Jeffery Hale a établi, vers le même temps, son propre laboratoire de cytodagnostic et, depuis l'automne 1960, le département de pathologie de la Faculté de médecine de l'uni-

---

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

versité Laval a organisé sa section de cytologie avec la venue du docteur Meisels.

Même si la cytologie est un tout dernier-né à Québec, cette science a déjà plusieurs années de service à son crédit, puisque son histoire remonte au XIX<sup>e</sup> siècle. En effet, en 1843, Walshe remarque un fragment de tissu malin dans les expectorations et Pouchet, en 1847, relate ses observations sur le contenu cellulaire du vagin. En 1860, Beale publie ses observations sur le dépistage de cellules cancéreuses dans les expectorations d'un cas de cancer du pharynx. En 1864, Sanders trouve des fragments de tissu cancéreux dans les urines et, en 1867, on trouve des cellules malignes dans les liquides de ponctions d'ascite et de ponctions pleurales. C'est en 1928, que la cytologie prit réellement naissance comme science et c'est grâce aux docteurs G. N. Papanicolaou et Herbert Traut. C'est en étudiant l'épithélium vaginal, pour fin d'études hormonales, que ces deux hommes observèrent la desquamation des cellules cancéreuses dans les sécrétions vaginales. A partir de ce moment, le docteur Papanicolaou travailla à la mise au point d'une technique de coloration qu'il publia en 1942. Enfin, en 1943, en collaboration avec le docteur Traut il publia : *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear*. Depuis ce temps, la cytologie exfoliatrice s'est répandue, tant en Amérique qu'en Europe et elle connaît des applications de plus en plus variées et de plus en plus intéressantes.

Les débuts de notre section de cytodagnostic à l'Hôtel-Dieu ont été un peu lents et ceci est tout à fait normal. Il a fallu organiser le laboratoire et vérifier les techniques. Une autre tâche a consisté à faire connaître aux médecins, parfois non sans difficultés, l'importance du cytodagnostic et de les amener à penser, lorsqu'ils sont en face d'un malade, que la cytologie existe et que, dans plusieurs cas, elle peut conduire au diagnostic ou le confirmer. Après ces débuts, le laboratoire a commencé à fonctionner, d'une façon satisfaisante, et à s'améliorer de plus en plus. Nous avons commencé à faire surtout de la cytologie vaginale pour le diagnostic du cancer du col et de l'utérus. Une bonne partie de notre matériel vient aussi des expectorations et des sécrétions bronchiques pour le diagnostic du cancer du poumon. Enfin, nous faisons de la cytologie des liquides d'épanchements et un peu des liquides

de lavage gastrique et des urines. Dans ces deux dernières catégories, nous espérons à l'avenir pousser davantage l'étude cytologique qui peut rendre de grands services. Devant l'excellent accueil de ce moyen de diagnostic, de la part des médecins, nous avons mis sur pied, à l'automne 1959, un service libre et gratuit d'examen des sécrétions du vagin et du col pour dépister les cancers au tout début. Ce service est offert à toute femme mariée qui se présente à l'hôpital pour quelque raison que ce soit. Actuellement, le service de dépistage gratuit fonctionne bien et nous obtenons la permission de procéder à cet examen dans presque 100 pour cent des malades admises à l'hôpital. Notre pourcentage de cas positifs dépistés se chiffre à 1,1 pour cent, ce qui est satisfaisant puisque dans d'autres milieux où ce service existe, les résultats sont également de l'ordre de un pour cent.

TABLEAU I

*Cytologie vaginale et cervicale*  
(décembre 1959 à décembre 1960)

Nombre d'examens.....	1 032
Cas positifs.....	28 (2,7%)
Cas dépistés.....	10
Confirmation d'un diagnostic clinique.....	5

Dans un milieu hospitalier, la cytologie exfoliatrice occupe une place importante parmi les procédés de laboratoire mis à la disposition du médecin. C'est d'abord un moyen peu coûteux comparé aux autres procédés de laboratoire qui servent à diagnostiquer un cancer comme les radiographies, l'endoscopie et les prélèvements biopsiques. Il est vrai qu'un examen cytologique négatif n'exclut pas le cancer, mais on voit parfois des radiographies négatives dans des cas de cancer, puisqu'il y a des régions qui ne sont pas visualisables par l'examen aux rayons X. Il y a aussi des biopsies négatives lorsque le prélèvement n'est pas fait au bon endroit ou dans un tissu nécrotique et non reconnaissable. Dans ces cas, la clinique nous indique s'il faut reprendre ces examens négatifs. Il en est de même de la cytologie qui peut se répéter facilement, sans

crainte de la part de la malade et sans mobiliser un personnel nombreux. Un autre avantage de la cytologie exfoliatrice en milieu hospitalier, et celui-ci n'est pas le moindre, c'est qu'elle permet de déceler un cancer au tout début, avant que la malade ne présente des signes tant objectifs que subjectifs et même avant que la lésion ne soit décelable à la radiographie ou à l'examen direct. En effet, un cancer au tout début laissera desquamer des cellules malignes qui pourront être étudiées par la méthode cytologique et conduire au diagnostic. Nous connaissons des cas de cancer du col *in situ* qui ne peuvent être décelés que par la cytologie. La biopsie du col perd de sa valeur dans ces cas, sauf s'il s'agit d'une biopsie en cône, puisque le chirurgien ne voit pas de lésion à l'examen direct et qu'il doit faire ses biopsies au hasard. De plus, l'épithélioma *in situ* commence habituellement dans le canal endocervical et le patho-

TABLEAU II

Service de dépistage : Cytologie vaginale et cervicale  
(décembre 1959 à décembre 1960)

Nombre d'examens . . . . .	866
Cas positifs . . . . .	10 (1,1%)
Épithélioma <i>in situ</i> . . . . .	4
Adénocarcinome de la cavité . . . . .	2
Récidive vaginale . . . . .	2
Épith. indiff. du col . . . . .	1
Métastases (voies biliaires) . . . . .	1
Total . . . . .	10 (1,1%)
Hyperplasie atypique du col . . . . .	2

logiste en fait souvent le diagnostic sur des fragments de tissu recueillis dans le curettage de la cavité utérine, plutôt que sur la biopsie cervicale. Pour ce qui est du cancer bronchique, il n'est pas toujours facile de prélever des tissus pour biopsie et il ne faut pas attendre que le malade soit incurable pour faire le diagnostic. L'examen cytologique des expectorations, même s'il faut parfois répéter le procédé à maintes re-

prises, donne des résultats très satisfaisants même dans des cas de cancer au tout début.

La valeur de la cytologie exfoliatrice se compare avantageusement à d'autres procédés de laboratoire. Comme ces derniers, il y a quelques lacunes, mais en augmentant la qualité d'un Service de cytodiagnostics, on peut diminuer de plus en plus ces lacunes. Il paraît peut-être surprenant, à première vue, qu'on puisse porter un diagnostic positif de cancer sur quelques cellules isolées, mais les critères employés ont fait suffisamment leurs preuves pour qu'on puisse les accepter avec confiance. Comme d'autres examens de laboratoire, la valeur de la cytologie dépend en grande partie de la qualité du spécimen qui est examiné. C'est ici qu'il faut tenir compte de la technique. Ceci est d'autant plus important en ce qui concerne la cytologie vaginale, puisque les prélèvements peuvent être faits au bureau du médecin. Dans notre laboratoire, la majorité des prélèvements sont faits par une infirmière entraînée ou par la technicienne. Il faut que le prélèvement vaginal soit fait dans le cul-de-sac postérieur où les cellules desquamées de l'endomètre ou du col s'accumulent. Si la pipette qui aspire les sécrétions n'atteint pas ce cul-de-sac, nos chances de recueillir des cellules tumorales sont à peu près nulles. Le frottis cervical doit se faire par un grattage de l'orifice externe du col au moyen d'une spatule spéciale ou encore par aspiration dans l'orifice externe. Il ne faut pas faire de prélèvements vaginaux ou cervicaux lorsque la patiente a reçu une douche, puisque les sécrétions seraient lavées. Il faut aussi faire les prélèvements avant de procéder à un examen gynécologique, parce que les substances lubrifiantes employées peuvent nuire à l'interprétation. Les périodes menstruelles sont contre-indiquées pour l'examen cytologique, car l'abondance de sang sur les frottis en rend l'examen presque impossible. Il faut faire cependant attention, car une femme peut saigner parce qu'elle a une lésion du col et, dans certains cas, il est très difficile d'établir le cycle de la malade. Il ne faut donc pas attendre l'arrêt des ménorragies ou des métrorragies pour faire un examen cytologique. Après avoir prélevé les sécrétions, il faut les étaler immédiatement sur une lame et il est important de faire des frottis minces et assez uniformes. Les lames doivent être fixées immédiatement dans un mélange à 50/50 d'éther et

d'alcool à 95 pour cent, pour être ensuite colorées et montées au laboratoire. La fixation peut se prolonger sans inconvénient, mais la fixation immédiate est strictement importante, sans quoi, le frottis se dessèche et l'interprétation en devient impossible. On comprend facilement que des cellules isolées, exposées à l'air, s'altèrent rapidement. Elles se déshydratent et perdent leurs caractères cellulaires et tinctoriaux. Pour ce qui est des expectorations, elles doivent être recueillies dans un fixateur (alcool) et, détail important, on doit demander au patient d'expectorer à jeun et au lever, au moment où il vide ses bronches. Souvent, nous n'obtenons que de la salive quand ce n'est pas une partie du petit déjeuner. Une fois le prélèvement fait, la technique se poursuit au laboratoire. Il y a beaucoup d'autres particularités propres à la technique cytologique, mais il serait trop long de les énumérer en détails. Comme on peut le constater, la valeur de la cytologie exfoliatrice dépend beaucoup de la qualité du spécimen. Comme la cytologie est un examen qui résulte de l'interprétation d'un frottis par un médecin ou une technicienne diplômée mais contrôlée par un médecin et non pas par une machine, il s'ensuit que sa valeur dépend de l'expérience de celui qui examine les frottis. C'est donc dire qu'avec les années, la valeur de la cytologie dans un milieu déterminé augmente constamment. Malgré la valeur très importante du cytodagnostic, il reste des cas qu'il est difficile et même impossible d'interpréter et c'est pour cela qu'il faut les rapporter comme douteux. L'examen doit être répété jusqu'à ce qu'on puisse les considérer comme franchement négatifs ou franchement positifs. Comme on peut s'en rendre compte, la cytologie exfoliatrice a une grande valeur, mais malgré cela, un rapport cytologique

## TABLEAU III

*Expectorations et sécrétions bronchiques*  
(décembre 1959 à décembre 1960)

<i>Nombre d'examens</i> .....	307
<i>Cas positifs</i> .....	15 (4,8%)
<i>Cas dépistés</i> .....	4
<i>Confirmation d'un diagnostic clinique</i> .....	2

positif doit toujours être vérifié par une biopsie, sauf de rares exceptions, avant de se lancer dans une intervention chirurgicale extensive. Pour accélérer le service, on pourra employer dans plusieurs cas un examen extemporané à la salle d'opération, soit sur un fragment du col ou sur un débris de curettage. Si l'on procède ainsi, il y aura plus de sécurité pour le clinicien, le patient et le cytologiste.

*Cas numéro 1 :*

Il s'agit d'une patiente de 45 ans qui consulte à l'hôpital pour des douleurs à l'hypocondre droit, des troubles digestifs, une tache pigmentée au cou et pour des hémorroïdes. Lors de son séjour à l'hôpital, elle accepte un examen de dépistage de cytologie vaginale. A cet examen, on trouve des cellules suspectes et demande un contrôle. A l'examen de contrôle, on signale la présence de cellules suggestives d'un épithélioma du col et suggère une biopsie. L'examen histologique montre un épithélioma *in situ* et l'hystérectomie confirme ce diagnostic.

*Cas numéro 2 :*

Il s'agit d'une patiente de 51 ans qui consulte pour des douleurs à l'épaule droite. Après les examens qui s'imposent, on pratique une cholécystectomie pour lithiase biliaire et on note une masse dans le foie qu'on biopsie. L'examen révèle une métastase hépatique d'un adénocarcinome dont il est difficile de préciser le point de départ. Pendant ce temps, la malade subit un prélèvement vaginal de routine. Sur le rapport de la cytologie, on signale la présence de cellules néoplasiques suggestives d'un épithélioma glandulaire de l'endomètre. Un curettage biopsique confirme ce diagnostic : il s'agissait bien d'une métastase hépatique d'un adénocarcinome de l'endomètre.

*Cas numéro 3 :*

Il s'agit d'un homme de 34 ans admis à l'hôpital parce qu'il avait eu ailleurs des radiographies pulmonaires qu'on avait interprétées comme pouvant suggérer une néoplasie pulmonaire. Depuis huit mois, le patient tousse, fait des gripes à répétition et a perdu de huit à dix livres. On pratique une bronchoscopie qui est négative, mais on note des sécrétions abondantes à gauche. On fait une biopsie à la carène

secondaire qui revient négative. Lors de cette bronchoscopie, on prélève des sécrétions bronchiques pour examen cytologique. Le lendemain, on décide de faire une thoracotomie exploratrice et on ne palpe aucune tumeur. On résèque le segment pulmonaire contenant de la pneumonite et à l'ouverture de la pièce, on retrouve une petite tumeur de un centimètre au niveau de la bronche segmentaire. Dans ce cas, l'examen cytologique a montré la présence de trois cellules néoplasiques. A l'histologie, la tumeur pulmonaire s'est avérée un petit épithélioma malpighien (grade III) avec métastases ganglionnaires paratrachéales.

#### CONCLUSION

Nous avons traité de la cytologie exfoliatrice dans notre milieu hospitalier. Ce procédé de laboratoire existe depuis assez longtemps ailleurs; et ici, à Québec, la cytologie commence à s'implanter même si elle est déjà en retard. Nous avons essayé de montrer l'importance et la valeur de la cytologie dans un milieu hospitalier, tant au point de vue dépistage que diagnostic du cancer. En terminant, nous pouvons dire que la cytologie a beaucoup d'autres applications et peut fournir au clinicien de nombreux renseignements.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. GELLE, P., DUTHOIT, F., et BENOÎT, M., Frottis cervico-vaginaux et dépistage du cancer du col utérin, *Gynéc. et Obst.*, **58** : 105-110, 1959.
2. LICHFUS, C., GANDAR, R., et KELLER, B., Technique et intérêt du dépistage cytologique systématique du cancer génital chez la femme, *Bull. de la Fédération des Sociétés de gynécologie et d'obstétrique de langue française*, **9** : 68-70, 1957.
3. PAPANICOLAOU, G. N., Atlas of exfoliative cytology, *Harvard University Press*, 1954.
4. PAPANICOLAOU, G. N., et TRAUT, H., Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear, *The Commonwealth Fund*, 1943.
5. PARKER, R. T., et CUYLER, W. K., Intraepithelial (stage 0) cancer of the cervix, *Am. J. Obst. & Gyn.*, **80** : 693-710, 1960.
6. PHILIPS, F. R., The identification of carcinoma cells in the sputum, *Brit. J. Cancer*, **8** : 67-96, 1954.
7. REAGAN, J. W., Cytological recognition of carcinoma in situ, *Cancer*, **4** : 255-260, 1951.
8. STAFF of the Vincent Memorial Laboratory, The cytologic diagnosis of cancer, *W. B. Saunders Co.*, Philadelphie, 1954.
9. UMIKER, W., Cytology in bronchogenic carcinoma, *Am. J. Clin. Path.*, **22** : 558-563, 1952.

## DISCUSSION

*Docteur Alexandre Meisels :*

Mes félicitations au docteur Bernier pour son excellente présentation. Il y a quelques points dans le travail du docteur Bernier que j'aimerais souligner :

1. PRINCIPE DU DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE. Du point de vue histopathologique, un cancer est formé par des cellules plus ou moins anaplasiques dont la cohésion est diminuée et qui envahissent les tissus du voisinage. Pour la cytologie exfoliatrice, deux de ces caractères sont importants : la cohésion intercellulaire diminuée explique l'abondance de cellules malignes qui desquament de la surface d'un cancer. L'anaplasie de ces cellules permet de les reconnaître entre les cellules qui desquament des tissus sains du voisinage. Seul l'envahissement des tissus adjacents ne peut pas être directement mis en évidence par la cytologie. Cependant la morphologie des cellules permet de juger, dans la plupart des cas, s'il s'agit d'un cancer envahissant ou d'un carcinome *in situ*. Cette différence morphologique entre les cellules qui proviennent d'un carcinome envahissant et celles qui desquament d'un carcinome *in situ* indique probablement la présence de différences biologiques entre ces deux types de cellules.

Si la cytologie présente le désavantage de ne pouvoir démontrer directement l'envahissement des tissus adjacents, et base son diagnostic purement sur des altérations morphologiques cellulaires, elle peut quand même donner des informations très importantes non pas sur une petite zone, mais sur toute une région de l'organisme. L'examen cytologique, en effet, explore tout un système ou appareil à la fois. Comme exemple, la cytologie vaginale donne des informations sur l'état de l'épithélium qui recouvre tout l'appareil génital féminin. De même un examen d'expectorations montre des cellules qui proviennent de tout l'arbre bronchique.

2. EXACTITUDE DIAGNOSTIQUE DE LA MÉTHODE CYTOLOGIQUE. Le docteur Bernier nous a parlé des erreurs qui peuvent se présenter en cytologie. Comme toute méthode biologique, la cytologie exfoliatrice n'est pas libre d'erreurs. Cependant, ces erreurs deviennent minimes

quand l'expérience du cytologiste est suffisante. Il serait intéressant de citer quelques statistiques à ce sujet.

En gynécologie, on admet aujourd'hui que la cytologie donne un diagnostic correct dans 99,5 pour cent des cas (4). Il n'y a presque plus de faux positifs et les faux négatifs sont très souvent des cas d'adénocarcinome de l'endomètre avec obstruction du canal endocervical.

Pour l'estomac, Schade (5), en Angleterre, a publié une monographie dans laquelle il donne une exactitude du diagnostic de 96,5 pour cent.

Pour le poumon, Grunze (3), en Allemagne, a revu récemment la littérature et a trouvé un diagnostic exact autour de 85 pour cent. Ici aussi, il est intéressant de noter que dans ces statistiques, il y avait seulement deux pour mille de rapports faux positifs.

Ces quelques chiffres nous indiquant que la méthode cytologique est aujourd'hui un instrument diagnostique très précis, qui se compare favorablement avec les autres techniques diagnostiques employées en médecine.

3. VÉRIFICATION DU DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE. Je suis totalement d'accord avec le docteur Bernier qu'il est indispensable d'obtenir dans tous les cas où la cytologie est positive ou même suspecte, une vérification histopathologique. Il est cependant nécessaire de penser au cas où l'organe affecté n'est pas facilement accessible à la biopsie, comme par exemple l'arbre bronchique périphérique, l'estomac et, en général, le tube digestif. C'est là que le cytopathologiste doit accepter une grande responsabilité. Dans ces cas, quand le diagnostic positif est posé par un cytologiste expérimenté, une intervention chirurgicale exploratrice est justifiée.

Ceci ne sert qu'à souligner l'importance d'obtenir toujours, quand cela est possible, une biopsie qui confirme le diagnostic cytologique, avant d'entreprendre les traitements indiqués.

4. LE DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE SUSPECT. Il y a des cas où le cytologiste se voit obligé à répondre suspect. Il ne s'agit pas d'un manque de connaissances du cytologiste, ni de problèmes techniques, de prélèvement ou de fixation du matériel. Il s'agit plutôt d'altérations morphologiques cellulaires qui se trouvent entre le négatif et le positif. Ceci est dû au fait que la transformation d'un tissu normal en tissu cancéreux ne

se fait pas soudainement. Il y a certainement des étapes de transition, et quand une étude cytologique est faite à ce moment, les altérations morphologiques sont aussi transitionnelles. A ce moment, nous pensons que les cellules se trouvent à la limite de la réversibilité. C'est-à-dire que nous ne savons pas si les altérations observées vont continuer et finalement aboutir à un cancer, ou bien si elles vont diminuer et retourner à un état normal. Nous avons observé les deux possibilités et dans une statistique publiée au Mexique (4), nous avons vu comment la moitié à peu près des cas suspects continuaient vers le développement d'un cancer pendant que l'autre moitié retournait à la normalité.

5. AUTRES ASPECTS DE LA CYTOLOGIE EXFOLIATRICE. Le docteur Bernier nous a parlé surtout du dépistage et du diagnostic du cancer au moyen de la cytologie exfoliatrice. Il me semble intéressant de mentionner encore quelques autres applications pratiques de la méthode cytologique :

a) *Le diagnostic cyto-hormonal* : L'examen des frottis vaginaux permet d'obtenir une information très précise sur l'état des hormones sexuelles féminines. Il est possible d'évaluer l'interaction des œstrogènes de la progestérone et des androgènes avec une grande exactitude. Ces informations permettent de poser un diagnostic dans un grand nombre de troubles gynécologiques, dans les problèmes de stérilité, dans la pathologie de la grossesse, etc.

b) *Pronostic du cancer du col utérin* : Ruth Graham (1 et 2), a décrit plusieurs signes cytologiques qui permettent d'évaluer le pronostic d'une malade avec un carcinome épidermoïde du col utérin. Avant tout traitement, la présence de signes de radiosensibilité (SR) indique la possibilité d'une bonne réponse aux radiations. Quand ces signes sont absents, la malade profitera plutôt d'une intervention chirurgicale. Durant le traitement aux rayons X ou au radium, la présence d'un grand nombre de signes de radiation (RR) indique à nouveau une bonne réponse aux radiations, tandis que leur absence est un signe d'alarme. Finalement la persistance des signes de radiation (RP) pendant plus de cinq mois après le traitement, indique un pronostic favorable. Il est évident que l'apparition de cellules néoplasiques malignes actives dans les frottis après le traitement, pose le diagnostic d'une récurrence. De

cette manière la cytologie exfoliatrice joue un rôle chaque jour plus important dans le pronostic de ce type de carcinome.

Finalement il est intéressant de mentionner que la cytologie exfoliatrice représente une opportunité de recherche dans la biologie des cancers. Elle nous permet d'obtenir d'importants renseignements sur la naissance, l'évolution et même la possible guérison spontanée de certains cancers. Ce sont là des recherches qui sont en marche à l'heure actuelle et dont on ne peut pas encore évaluer les résultats.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. GRAHAM, J. B., et GRAHAM, R. M., Prognosis of cancer of the cervix determined from vaginal smear, *Cancer*, **13** : 5-14, 15-19, 1960.
  2. GRAHAM, R. M., Cytologic prognosis in cancer of the cervix, *Am. J. Obst. & Gyn.*, **79** : 700-708, 1960.
  3. GRUNZE, H., A critical review and evaluation of cytodiagnosis in chest diseases, *Acta Cytol.*, **4** : 175-198, 1960.
  4. LAGUNA, J. C., MUNGUÍA, H., et NEISELS, A., Diagnostico citológico del cancer cervico-uterino, *Rev. Inst. Nal. Canc. (Mexico)*, **1** : 22-31, 1954.
  5. SCHADE, R.O.K., Gastric cytology, p. 38, *Edward Arnold, Ltd.*, Londres, 1960.
-

# CYTODIAGNOSTIC DES ÉPANCHEMENTS

---

## Techniques et résultats \*

par

Alexandre MEISELS

*Laboratoire de Cytologie, Institut d'Anatomie Pathologique,  
Faculté de médecine, Université Laval*

---

### INTRODUCTION

L'examen cytologique des épanchements a été initié il y a presque un siècle, par Luecke et Klebs qui, en 1867, trouvèrent des cellules malignes dans l'ascite des malades porteuses de cancer de l'ovaire. Plus tard, Quincke (1875 et 1882) eut également l'idée de chercher des cellules néoplasiques dans les épanchements et décrit les cellules trouvées dans un cas d'adénocarcinome. En 1895, Bahrenberg utilisa la méthode d'inclusion des cellules à la paraffine, en suivant la technique de routine histopathologique. Ehrlich (1880) employa ses nouveaux colorants et trouva des cellules cancéreuses sur des frottis d'épanchements. Rieder, Widal et Ravaut s'intéressèrent aussi à cette méthode. En 1908 Königer publia une monographie sur la cytologie des épanchements et

---

\* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 16 février 1961.

apporta une bibliographie très complète. Plus récemment, la méthode de Papanicolaou a presque complètement remplacé les techniques antérieures et est appliquée actuellement de manière systématique à l'examen cytologique des épanchements, pour le diagnostic des néoplasies malignes.

Les avantages et désavantages des différentes techniques se résument dans le tableau I.

TABLEAU I

MÉTHODE	AVANTAGES	DÉSAVANTAGES
CONTRASTE DE PHASE. FLUORESCENCE. TECHNIQUES HUMIDES. (Quensel)	Rapide, évite les artefacts.	Le matériel ne peut être conservé pour références futures. Il n'y a donc pas de possibilité de réétudier les frottis, ni de conserver des collections d'étude.
BLOC CELLULAIRE. INCLUSION A LA PARAFFINE DES CELLULES SÉDIMEN- TÉES.	Possibilité de comparaison avec des coupes de tissus. Plus facile à apprécier par l'anatomo-pathologiste.	Préparation du matériel longue et compliquée. Les cellules se rétractent. Le diagnostic n'est presque jamais possible sur des cellules isolées.
PAPANICOLAOU	Cellules bien conservées. Le diagnostic est possible sur des cellules isolées. Plus facile à apprécier par le cytopathologiste.	Matériel difficile à interpréter par des personnes non spécialisées en cytologie exfoliatrice.

Nous avons utilisé la méthode de Papanicolaou depuis dix ans ; les techniques employées et les avantages de cette méthode forment le sujet de cette communication.

## TECHNIQUE

Avant de faire un prélèvement d'ascite ou de liquide pleural, le patient doit changer plusieurs fois de position, pour que les cellules, qui peuvent être sédimentées, soient de nouveau suspendues. Le prélèvement du liquide se fait par les méthodes habituelles.

Si le volume obtenu est très grand, on agite bien le liquide et on prélève environ 500 cm<sup>3</sup> pour envoyer au laboratoire. Il est préférable d'envoyer ces liquides au laboratoire en dedans de 24 heures. Si cela n'est pas possible, le liquide est mélangé avec un volume au moins égal d'alcool à 95 pour cent, qui assure sa conservation, sans perte ni destruction cellulaire, pendant plusieurs jours. S'il est possible de procéder à la centrifugation sur les lieux, on emploie des tubes de 50 ou de 100 cm<sup>3</sup>, on centrifuge à 2 000 tours pendant 20 minutes et on prépare deux frottis du sédiment de chaque tube, en choisissant les endroits les plus représentatifs du culot. Les frottis doivent être bien étalés, avec une tige de verre ou un fil de platine, avec un mouvement circulaire. Il faut éviter les frottis trop épais. Les frottis sont ensuite plongés, encore humides, dans le fixateur. Les frottis qui sèchent avant leur fixation montrent beaucoup d'artéfacts : leur coloration est pauvre et leur interprétation souvent impossible.

Les fixateurs habituels sont l'alcool-éther (mélange à parts égales d'alcool éthylique à 95 pour cent et d'éther éthylique) ou l'alcool à 95 pour cent. Après deux heures dans le fixateur, on peut couvrir les frottis avec une ou deux gouttes de glycérine, poser dessus une autre lame propre, et les envoyer au laboratoire par la poste. La glycérine entre les deux lames évite que le frottis sèche. Une autre méthode consiste à employer, au lieu des fixateurs décrits, une solution alcoolique de Diaphane. Aussitôt obtenus, on couvre les frottis encore humides de 0,25 à 0,5 cm<sup>3</sup> de la solution de Diaphane. Au bout d'une trentaine de minutes le Diaphane (une résine synthétique) sèche, et forme une couche résistante qui protège les frottis et les conserve humides. Les frottis sont envoyés par la poste, sans risque de détérioration.

Les frottis reçus de cette manière dans le laboratoire sont plongés dans l'alcool-éther et colorés par la technique de Papanicolaou.

#### LES CELLULES DES ÉPANCHEMENTS

En principe, les cavités péritonéale, pleurale et péricardique normales sont virtuelles et ne contiennent presque aucun liquide. C'est pourquoi l'examen des épanchements ne montre guère de cellules complètement normales.

A. *Cellules non malignes :*

1. Cellules mésothéliales (figure 1) : Une fois desquamées, ces cellules perdent leur forme polygonale caractéristique pour devenir rondes. Le cytoplasme est dense ; il montre souvent d'abondantes petites vacuoles et prend une couleur rose pâle ou vert-bleuâtre au Papanicolaou. Les noyaux sont grands, vésiculeux ; le réseau de chromatine est très apparent et il y a généralement un nucléole. On voit souvent des cellules mésothéliales à deux ou trois noyaux (figure 2) et il n'est pas rare d'en observer en mitose (figure 1). En général, ce sont des cellules d'aspect assez uniforme, avec peu de variations de forme et grandeur, sauf dans les cas d'irritations dues à des causes diverses, comme par exemple au cours de la cirrhose hépatique. Parfois, on observe des cellules en « bague à cachet » (figure 3).

2. Cellules non mésothéliales : Selon la cause des épanchements, on trouve dans les frottis des érythrocytes, lymphocytes, polynucléaires et macrophages (figure 4). Seuls ces derniers méritent quelques mots de description. Il s'agit en effet de cellules dont la morphologie peut ressembler beaucoup à celle des cellules mésothéliales. Le cytoplasme, en général est moins dense ; la forme de la cellule est plus irrégulière. Les noyaux ont une membrane bien nette et parfois une forme en haricot (figure 5) ; ils contiennent quelquefois un ou plusieurs nucléoles. Leur chromatine peut être irrégulière, avec quelques grumeaux. Les noyaux multiples sont fréquents et l'on observe parfois des cellules géantes avec 20 noyaux ou plus. Les formes bizarres des macrophages sont parfois une cause d'erreur, et pourraient être confondues avec des cellules néoplasiques.

B. *Cellules malignes :*

Les épanchements peuvent contenir une grande variété morphologique de cellules malignes, puisque les néoplasies de ces cavités sont toutes métastatiques, exception faite du mésothéliome malin, qui est très rare. Du point de vue morphologique, on peut en distinguer quatre types.

1. Le type indifférencié : Ce sont des petites cellules rondes ou de forme irrégulière, qui ressemblent beaucoup aux lymphocytes. On peut cependant les différencier grâce à leurs noyaux plus actifs, dyskaryo-

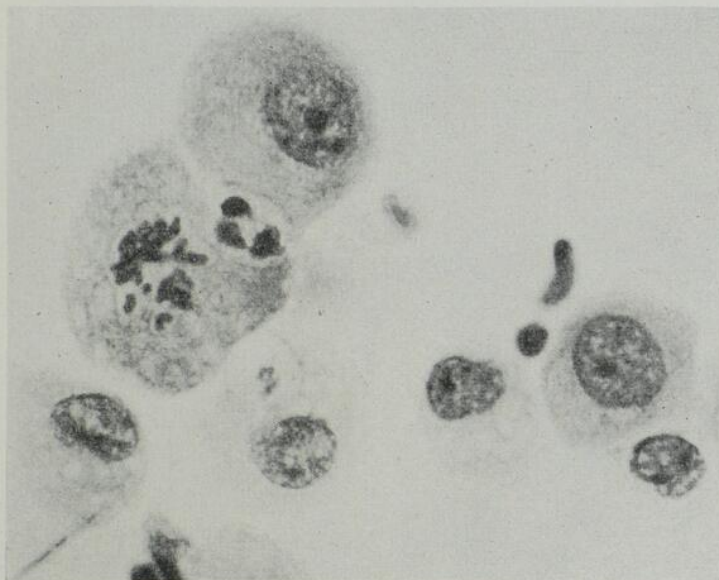


Figure 1. — Groupe de cellules mésothéliales, dont une en mitose (début d'anaphase). Les trois cellules au cytoplasme clair sont des histiocytes.  
×1 200.

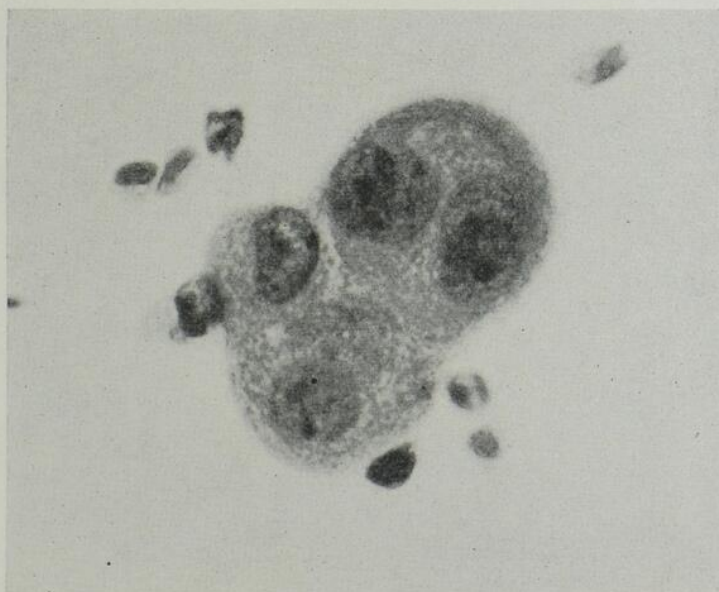


Figure 2. — Cellules mésothéliales multinucléées. ×1 200.

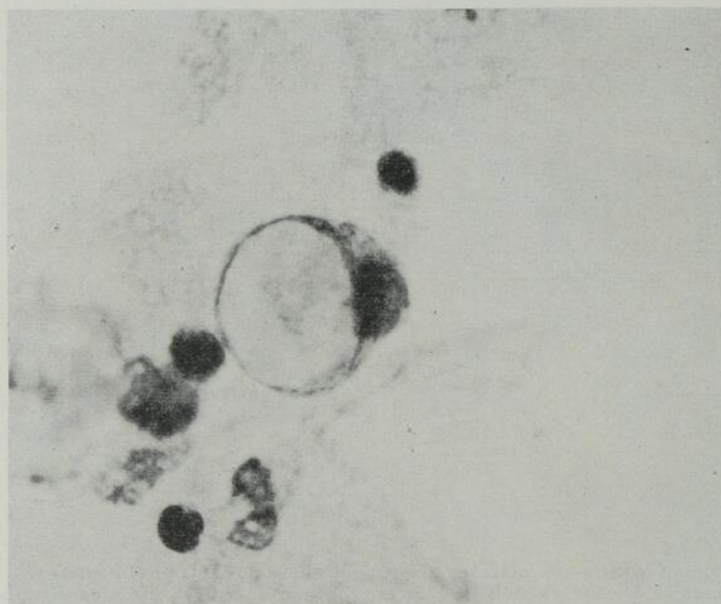


Figure 3. — Mésothéliale en « bague à cachet ».  $\times 1200$ .

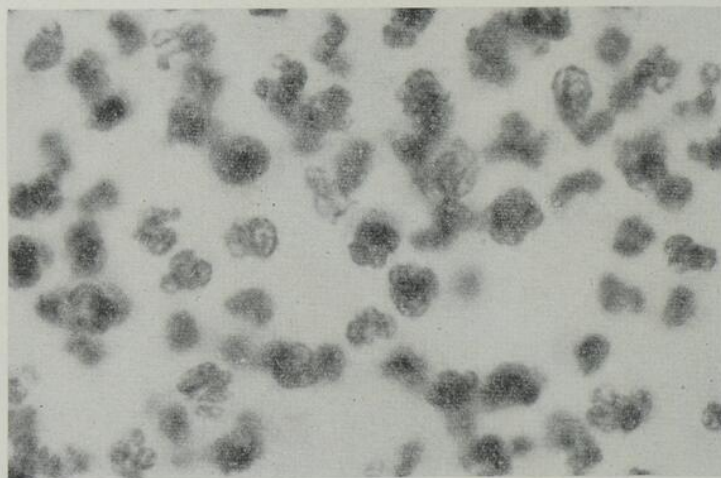


Figure 4. — Polynucléaires et lymphocytes dans un épanchement inflammatoire.  $\times 1200$ .

tiques, qui montrent une chromatine irrégulière, souvent en amas, parfois deux ou trois nucléoles, et une membrane nucléaire très dense (figure 6). Le cytoplasme est réduit en volume et peu contenir des inclusions diverses et des petites vacuoles. Ce type de cellule maligne indifférencié ne permet pas de juger de l'origine de la tumeur.

2. Un deuxième type de cellule néoplasique est celle qui desquame des carcinomes malpighiens. Ces cellules se trouvent généralement isolées, ou formant des petits groupes (figure 7). Les formes bizarres sont très fréquentes ; la cytoplasme est souvent acidophile et ne présente pas de vacuoles. Les noyaux sont très hyperchromatiques, parfois complètement pycnotiques, et de forme très irrégulière.

3. Les cellules malignes qui desquament d'un adénocarcinome se regroupent en amas épais (figure 8). Le cytoplasme est généralement basophile et déformé par des grosses vacuoles, souvent multiples. Le noyau, repoussé près de la membrane cellulaire par la pression des vacuoles, est gros, de forme irrégulière, hyperchromatique et montre souvent plusieurs grands nucléoles. Parfois les vacuoles contiennent du mucus.

4. Quand les cellules proviennent d'un sarcome, le cytoplasme est assez abondant. Le noyau est pâle, mais sa chromatine est irrégulière. Souvent il est possible d'observer des petites vacuoles dans l'intérieur des noyaux.

Les cellules malignes se conservent très bien dans les épanchements, elles s'y multiplient et ceci explique la présence de mitoses, assez fréquents dans ce matériel (figure 9).

#### EXACTITUDE DU CYTODIAGNOSTIC DES ÉPANCHEMENTS

La valeur de cet examen dépend en grande partie de la technique de prélèvement et de fixation, et de l'expérience du cytopathologiste. Dans les conditions les plus favorables, l'exactitude diagnostique est près de 100 pour cent. Cependant il existe en certain nombre de facteurs qui peuvent être des causes d'erreurs de diagnostic. Les liquides d'épanchements qui contiennent des grandes quantités de sang sont très difficiles à interpréter. Parfois, les protéines de ces liquides se

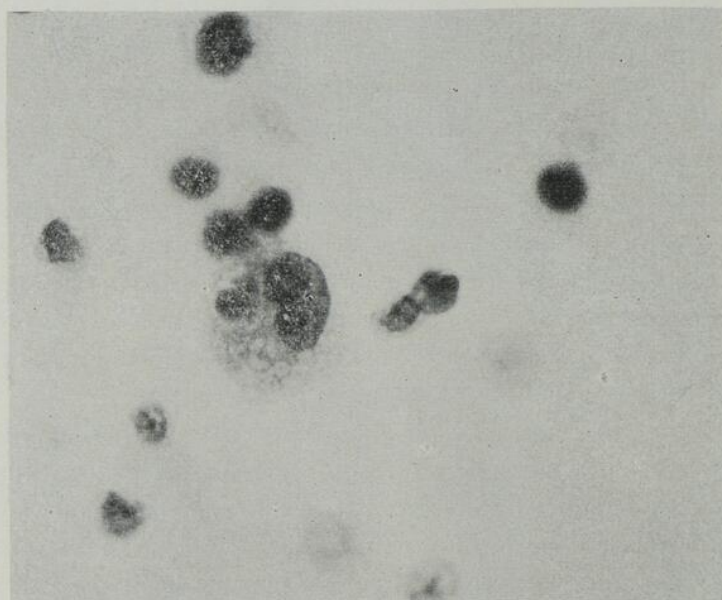


Figure 5. — Histiocyte (macrophage) avec débris phagocités.  $\times 1\ 200$ .



Figure 6. — Groupe de cellules néoplasiques malignes, du type indifférencié.  
 $\times 1\ 200$ .

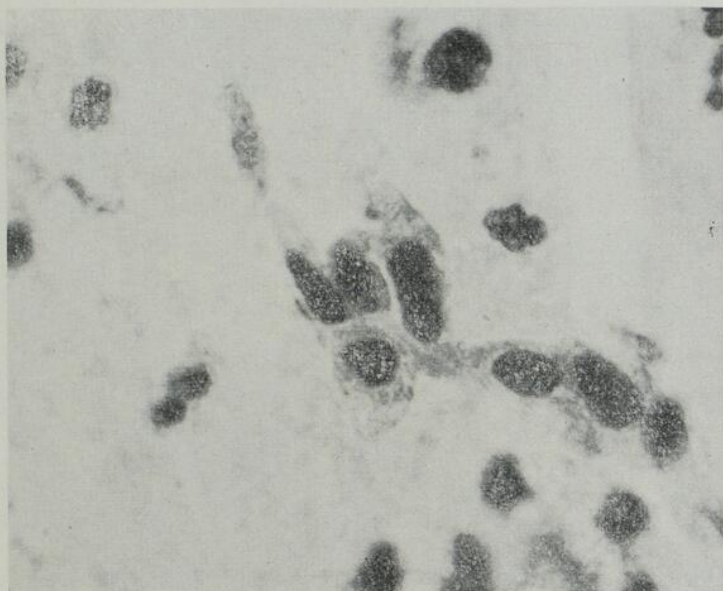


Figure 7. — Groupe de cellules néoplasiques malignes, du type du carcinome épidermoïde.  $\times 1200$ .

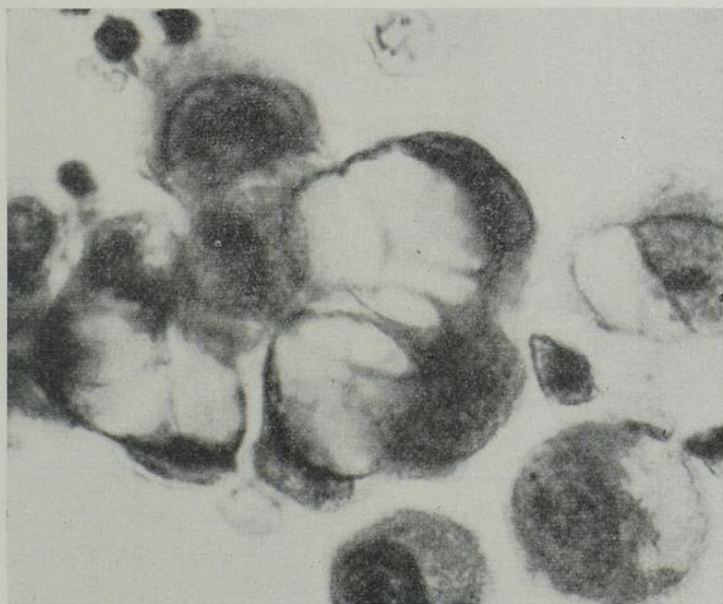


Figure 8. — Groupe de cellules malignes, du type de l'adénocarcinome.  $\times 1200$ .

coagulent et les cellules sont englobées dans des mailles de fibrine, ce qui peut empêcher leur identification. Ce facteur d'erreur peut être éliminé en recueillant le liquide dans un flacon qui contient un peu d'oxalate.

En général, il est permis d'affirmer qu'un résultat cytologique positif pose le diagnostic de cancer avec une grande certitude, dans presque 100 pour cent des cas. Quand le rapport est négatif, il existe une possibilité d'erreur, qui ne dépasse cependant pas cinq à dix pour cent, quand la technique employée est correcte.

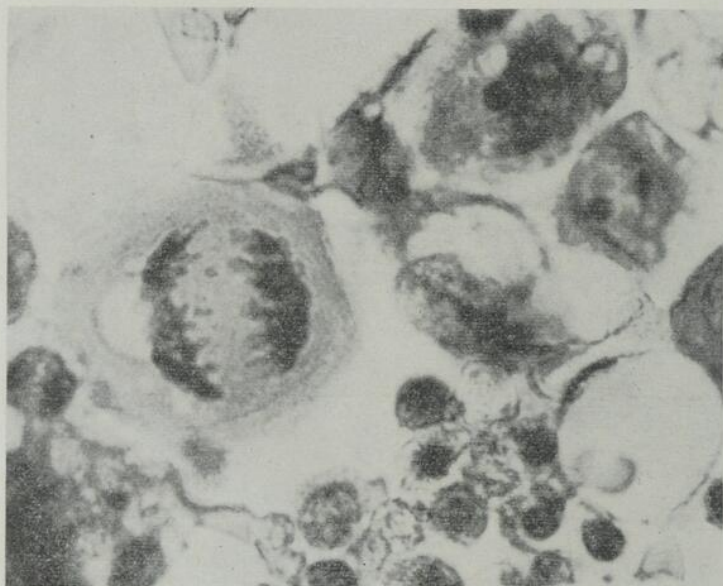


Figure 9. — Adénocarcinome. Une cellule néoplasique maligne en mitose (anaphase).  $\times 1200$ .

#### CONCLUSION

La valeur comme méthode diagnostique de l'examen cytologique des épanchements est un fait admis. Un résultat positif indique généralement une dissémination métastatique et, par conséquent, la phase terminale d'un processus néoplasique. Un tel résultat a son utilité clinique puisqu'il montre la futilité d'entreprendre, à ce moment, des procédés thérapeutiques dits curatifs.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BAHRENBERG, L. H. B., On the diagnostic result of microscopic examination of the ascitic fluid in two cases of carcinoma involving the peritoneum, *Cleveland Med. Gaz.*, **II** : 274, 1895.
2. EHRLICH, P., Beitrage zur Aetiologie und Histologie pleuritischer Erguesse, *Charité-Ann.*, **7** : 199, 1882.
3. FAWCETT, D. W., et VALLÉE, B. L., Some new approaches to the cytologic diagnosis of cancer from serous fluids, *Bull. N. Engl. M. Center*, **12** : 224, 1950.
4. FOOT, N. C., Identification of tumor cells in sediments of serous effusions, *Am. J. Path.*, **13** : 1, 1937.
5. FOOT, N. C., Identification of types and primary sites of metastatic tumors from exfoliated cells in serous fluids, *Am. J. Path.*, **30** : 661, 1954.
6. FOOT, N. C., Identification of cells in exudates and effusates, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **63** : 1324, 1956.
7. GOLDMAN, A., Demonstration of cancer cells in pleural fluids, *Dis. Chest*, **6** : 10, 1940.
8. GRAHAM, G. S., Cancer cells of serous effusions, *Am. J. Path.*, **9** : 701, 1933.
9. GRUNZE, H., A critical review and evaluation of cytodiagnosis in chest diseases, *Acta Cytologica*, **IV** : 175, 1960.
10. KÖNIGER, H., Die cytologische Untersuchungsmethode, *Gustav Fischer*, Jena, 1908.
11. LUECKE, A., et KLEBS, E., Beitrage zur Ovariectomie und zur Kenntniss der Abdominalgeschwuelste, *Arch. Path. Anat.*, **41** : 1-14, 1867.
12. LUSE, S. A., et REAGAN, J. W., A histocytologic and electron microscopic study of effusions associated with malignant disease, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **63** : 1331, 1956.
13. McDONALD, J. R., et BRODERS, A. C., Malignant cells in serous effusions, *Arch. Path.*, **27** : 53, 1939.
14. MEISELS, A., ZUNIGA, M., et LAGUNA, J. C., Citología de liquidos obtenidos por punción, XII Asamblea Nacional de cirujanos, México D. F., 1956.
15. MERKLIN, P., WAITZ, R., et KABAKER, J., Sur la cytologie des épanchements pleuraux, *Presse méd.*, **92** : 1828, 1933.
16. PAPANICOLAOU, G. N., Atlas of exfoliative cytology, *The Commonwealth Fund, Harvard University Press*, Cambridge, Mass., 1954.
17. PHILIPPS, S. K., et McDONALD, J. R., An evaluation of various examinations performed in serous fluids, *Am. J. M. Sc.*, **216** : 121, 1948.
18. QUENSEL, U., Zur Frage der Cytodiagnostik der Erguesse seroeser Höhlen, *Acta Med. Scand.*, **68** : 427, 1928.
19. QUENSEL, U., Cytologische Untersuchungen von Erguessen der Brust und Bauchhöhlen mit besonderer Beruecksichtigung der carzinomatoesen Exsudate, *Acta Med. Scand.*, **68** : 458, 1928.
20. QUINCKE, H., Ueber fetthaltige Transsudate, *Deutsches Arch. Klin. Med.*, **16** : 121, 1875.
21. QUINCKE, H., Ueber die geformten Bestandteile von Transssudaten, *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, **30** : 580, 1882.
22. RIEDER, H., Zur Diagnose der Neubildungen bei klinische-mikroskopische Untersuchungen von Transsudaten, *Deutsches Arch. Klin. Med.*, **54** : 544, 1895.
23. RIEGEL, R., Cytologie der seroesen Höhlen, *Int. Symp. Klin. Cyt.*, **99** : 115, 1958, (Georg Thieme Verlag, Stuttgart).

24. SAPHIR, O., Cytologic diagnosis of cancer from pleural and peritoneal fluids, *Am. J. Clin. Path.*, **19** : 309, 1949.
25. SATTENSPIEL, E., Cytologic diagnosis of cancer in transudates and exudates, A comparison of the Papanicolaou method and the paraffin block technique, *Surg., Gyn. & Obst.*, **89** : 478, 1949.
26. SCHLESINGER, M. J., Carcinoma cells in thoracic and abdominal fluids, *Arch. Path.*, **28** : 283, 0939.
27. SPRIGGS, A. I., The cytology of effusions in the pleural, pericardial and peritoneal cavities, *Grune and Stratton, Inc.*, New-York, 1957.
28. THE VINCENT MEMORIAL LABORATORY, The cytologic diagnosis of cancer, *W. B. Saunders Co.*, Philadelphie, 1950.
29. WIDAL, F., et RAVAUT, P., De l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre (pleurésies tuberculeuses), *Bull. Soc. biol. Paris, Ser. II.*, **52** : 649, 1900.
30. WIDAL, F., et RAVAUT, P., Pleurésie dite idiopathique tuberculeuse, *Bull. Soc. biol. Paris, Ser. II.*, **52** : 653, 1900.
31. WIHMAN, G., A contribution to the knowledge of the cellular content in exudates and transudates, *Act. Med. Scand.*, **130** (Suppl. **205**) : 1-124, 1948.
32. ZEMANSKY, A. P., The examination of fluids for tumor cells, *Am. J. Sc.*, **175** : 489, 1928.

#### DISCUSSION

*Docteur Carlton Auger :*

Le docteur Meisels vous a parlé de la recherche des cellules cancéreuses dans les épanchements et, au début de sa présentation, il vous a montré un tableau indiquant les avantages et les désavantages de la méthode cytologique, en comparaison avec la méthode histologique.

Les résultats obtenus avec les deux méthodes ont fait le sujet de plusieurs publications. Quoique certains auteurs ont montré que l'inclusion à la paraffine des culots de centrifugation des exsudats permet de trouver des cellules cancéreuses plus fréquemment que l'examen simple de frottis, la majorité affirme que la technique cytologique donne des résultats nettement supérieurs, à condition que les examens soient faits par un cytologiste entraîné. La simplicité de cette méthode est un autre grand avantage.

Au point de vue pratique, la méthode histologique et la méthode cytologique pour la recherche des cellules cancéreuses se complètent l'une, l'autre. Il est toujours bon de se servir de toutes les méthodes disponibles.

---

## HYPEROSTOSE CORTICALE INFANTILE

---

(Maladie de Caffey) \*

par

Jean-Charles CLAVEAU et Maurice BOUCHARD

*de l'Hôtel-Dieu Saint-Vallier de Chicoutimi*

---

L'hyperostose corticale infantile est une maladie idiopathique qui atteint le nourrisson et le jeune enfant. Elle fut décrite en 1939 par Caffey lui-même. En 1945, il en rapporte cinq observations et en 1946 Silvermann en publie six autres. En 1947, Silvermann, Potter et Smyth ajoutent sept autres cas. Aujourd'hui, une centaine de cas sont décrits dans la littérature médicale. Nous avons eu l'occasion d'en observer un cas dernièrement et nous avons pensé qu'il serait intéressant de le rapporter ici. La période d'apparition de cette affection se situe dans les six premiers mois de la vie ; on ne la retrouve plus après deux ans. Il n'existe pas de facteurs prédisposants qui puissent être mis en cause de façon certaine.

### *Étiologie :*

L'étiologie de la maladie de Caffey est inconnue. Certains préconisaient l'infection car la sédimentation, la leucocytose et la température s'élèvent au cours de la maladie. Cependant les cultures du sang,

---

\* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 16 février 1961.

de l'urine et du liquide céphalorachidien n'ont jamais rien démontré. Litton avait émis la possibilité d'une hypervitaminose A ; Caffey et Silvermann l'ont réfutée. Il s'agit cependant d'un diagnostic différentiel à discuter. On rapporte que deux cas auraient fait une infection virale quelques jours auparavant. D'autres enfants auraient fait des otites, des pharyngites et des conjonctivites avant que les symptômes de la maladie n'apparaissent.

*Symptomatologie clinique :*

L'hyperostose corticale infantile peut apparaître à plusieurs os du squelette, mais par ordre de fréquence, on la voit aux maxillaires inférieurs, aux clavicules, aux omoplates, aux côtes et aux os longs des membres. Le bassin et le crâne en seraient exempts. Au maxillaire inférieur, la maladie peut donner un aspect asymétrique du visage.

Le symptôme majeur est un gonflement d'apparition soudaine, précocement noté par les parents. A travers les parties molles, on sent facilement un épaississement diffus, profond, ligneux, fermement adhérent à l'os et peu à la peau. Il est douloureux à la palpation et s'observe sur un ou plusieurs os. Les parties molles sus-jacentes sont infiltrées, mais le tissu cellulaire sous-cutané et la peau sont intacts. Il n'y a ni œdème, ni chaleur, ni rougeur localement. Dans les cas légers, la température demeure à peu près normale ou peut varier entre 101° et 103°F. dans les cas plus graves. Aucun ganglion satellite n'est décelable. L'état général est très bon dans les formes légères, l'appétit est conservé, et seule la tuméfaction attire l'attention.

Cependant, il existe souvent une certaine pâleur qui traduit une anémie plus marquée dans les cas plus sérieux. Dans ces derniers cas, l'enfant montre des signes généraux avec fièvre, perte d'appétit, irritabilité et pleurs quand on le manipule.

*Examen radiologique :*

L'affection débute par une petite bande opaque accolée à l'os. Elle s'épaissit graduellement et quand la maladie devient apparente, nous avons un épaississement cortical asymétrique se traduisant par une opacité dense, lamellaire, touchant la diaphyse entière ou une partie seulement de l'os et laissant la métaphyse intacte. On a aussi remarqué

que ces changements pouvaient s'accompagner d'une décalcification variable dans la phase avancée de la maladie.

Caffey signale que, dans certains cas, des travées osseuses s'installent entre le cubitus et le radius et occasionnent des troubles fonctionnels. Dans plusieurs cas, on a remarqué un épaississement du côté ventral des tibias, lesquels ont ensuite pris un aspect d'arcades. Les articulations temporo-maxillaires sont presque toujours demeurées intactes. La régression de ces lésions est lente et le retour à la normale en ce qui concerne la tuméfaction et sa densité ne s'établit qu'après plusieurs mois.

#### *Examens de laboratoire :*

Les examens de laboratoire nous donnent plutôt des renseignements qui nous permettent d'exclure les autres maladies. Il n'existe aucun critère particulier. La sédimentation et la phosphatase alcaline s'élèvent habituellement. La formule sanguine révèle une anémie hypochrome variable de 2 000 000 à 4 000 000 de globules rouges. La leucocytose augmente aussi et nous avons surtout une polynucléose. La calcémie, la phosphorémie et l'ascorbinémie sont normales. Les épreuves sérologiques et les cultures du sang, de l'urine et du liquide céphalo-rachidien demeurent négatives.

#### *Anatomie pathologique :*

On retrouve un œdème, un épaississement du périoste. A l'intérieur du périoste hyperactif, une épaisse couche de travée osseuse non organisée entoure le cortex original. Les espaces de la moelle sont remplis de tissu fibreux lâche, riche en vaisseaux, dans lequel les cellules dominantes sont petites et de nature lymphoïde. Selon Smyth, Potter et Silvermann, on ne retrouve aucun changement dans les tissus mous, les muscles, les vaisseaux et les nerfs. Cependant, Sherman et Hellyer ont décrit une prolifération particulière à l'intérieur des artères de leur quatrième cas et ont conclu que cela pouvait causer les changements que nous trouvons dans le périoste et l'os.

#### *Évolution :*

L'état général demeure bon dans presque tous les cas. Les auteurs rapportent que dans les formes légères, la symptomatologie peut persister

quelques semaines ou quelques mois. Dans les formes plus graves, la régression prend plus de temps et peut même se prolonger jusqu'au vingtième mois. Cette régression est plutôt lente et irrégulière avec des rémissions et des rechutes même aux endroits atteints précédemment. Tout cela s'accompagne d'un retard de développement et dans les cas graves de déformations sérieuses. La pâleur, la fièvre et l'irritabilité persistent de six à 16 semaines dans la plupart des cas.

*Pronostic :*

Habituellement, le pronostic est bon. Si la maladie est légère, sans température et localisée seulement au maxillaire inférieur, la régression peut être complète en quelques semaines ; si, au contraire, elle est plus marquée, comme Caffey nous l'a démontré, et s'accompagne de travées osseuses qui s'installent entre le cubitus et le radius ou encore de déformations aux tibias, le pronostic est plus réservé et nous pouvons avoir des ennuis durant des mois.

*Diagnostic différentiel :*

Le diagnostic différentiel doit se faire entre diverses affections : la périostose traumatique néonatale, l'hyperavitaminose A chronique, le scorbut, l'ostéomyélite et les tumeurs osseuses.

a) La périostose traumatique néonatale est consécutive à un accouchement du siège avec traction sur les membres inférieurs. On a alors des signes épiphysaires sous forme de décollements et d'hématomes sous-périostés. Les membres supérieurs sont intacts.

b) L'hyperavitaminose A chronique touche un enfant de plus d'un an qui a absorbé une dose importante de vitamine A pendant plusieurs mois. On observe aussi des fissures labiales, une peau sèche et du prurit, mais il n'y a pas d'hyperthermie. Le maxillaire inférieur est intact et de plus le taux sanguin de vitamine A est élevé. Si l'ingestion de vitamine A cesse, le taux sanguin baisse et les signes disparaissent dans environ une semaine.

c) Le scorbut s'accompagne d'une ascorbinémie basse et on y rencontre aussi des hémorragies sous-périostées. Cette maladie ne s'observe pas dans les premières semaines de la vie. Dans notre affection, on retrouve la ligne de Fränkel secondaire au cartilage intermétaphyso-

épiphysaire qui s'est calcifié et la ligne de Winberger secondaire aussi à la calcification du cartilage entourant le centre d'ossification épiphysaire.

d) L'ostéomyélite, se caractérise par une destruction osseuse localisée à un os et s'entourant d'une néoformation osseuse. La température est élevée, on peut cultiver les microbes en cause ; les antibiotiques agissent bien.



Figure 1.

e) Les tumeurs osseuses, surtout celle d'Ewing en raison de son aspect de pelure d'oignon, peuvent être diagnostiquées grâce à une biopsie.

*Traitement :*

Il n'existe pas de traitement préventif ou curatif valable. Les antibiotiques et les sulfamidés n'ont pas donné de résultat. L'acide

acétylsalicylique peut soulager les malaises et l'irritabilité. Certains auteurs ont rapporté des succès avec la corticothérapie, mais cette médication demeure controversée.

*Cas clinique :*

Il s'agit d'un nourrisson de trois mois transféré d'un autre hôpital pour une tuméfaction au maxillaire inférieur droit, observée depuis une quinzaine de jours.

Les antécédents sont sans particularité. C'est un premier enfant. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. L'enfant a reçu le BCG, est nourri au lait pasteurisé et prend des céréales. Il nous est amené en consultation pour une tuméfaction du volume d'une olive, indurée, aux limites mal définies et située près de l'angle du maxillaire inférieur sur sa branche horizontale. Cette masse est douloureuse à la palpation, mais on n'observe pas de rougeur, ni de chaleur. Elle semble adhérente à l'os et faire corps avec le maxillaire. La palpation intrabuccale et l'examen de la bouche ne révèlent rien d'anormal. Il n'y a pas d'adénopathie au voisinage, ni à distance. Par ailleurs, l'examen physique est absolument négatif ; l'enfant pèse 12 livres, est vigoureux, a bon appétit et présente un aspect franchement floride.

La mère rapporte que l'enfant fut très bien au cours des deux premiers mois. Au début du troisième mois, il serait tombé en bas de son berceau et cette masse serait apparue quelque temps après. La possibilité d'une lésion posttraumatique devait être retenue. La clinique ne fournissait pas d'autres renseignements que ceux déjà mentionnés. La formule sanguine montre une anémie à 3 050 000 globules rouges, une hémoglobine à 10,4 g et une leucocytose à 32 600 dont 43 pour cent de polynucléaires et 34 pour cent de lymphocytes. Les urines sont sans particularité. Une sédimentation faite quelques jours plus tard donne un chiffre de 32 mm. Par ailleurs, la calcémie est à 9,8 mg, la phosphatémie à 6,8 mg pour cent et la phosphatase alcaline à 11,5 unités Bodanski.

Malgré l'absence de température, la leucocytose et la sédimentation élevées font suspecter un processus infectieux de forme sub-aiguë. La radiographie du maxillaire inférieur droit faite à l'entrée

révèle « un aspect flou et légèrement irrégulier pouvant être en rapport avec une zone d'ostéite ».

Un traitement anti-infectieux à base de chloromycétine et d'Albamycin-T à fortes doses est administré durant dix jours. Ce traitement demeure sans résultat. La tuméfaction ne s'est nullement modifiée et la leucocytose est descendue à 15 600. Une deuxième radiographie note encore un « aspect flou et irrégulier du rebord inférieur de la branche horizontale du maxillaire droit ». Le radiologiste ajoute que « l'image est mieux définie et fait penser à une réaction périostée ; il est difficile, cependant, d'exclure une tumeur osseuse ». Cette hypothèse doit être éliminée et une biopsie est recommandée. Celle-ci laisse voir « un périoste épaissi et bien cellulaire ; les débris osseux sont formés de travées osseuses qui limitent des cavités dans lesquelles on aperçoit du tissu collagène lâche et richement vascularisé. Il semble s'agir d'un processus inflammatoire et hémorragique du périoste dont on ne peut préciser l'étiologie. Cependant, la possibilité d'une tumeur osseuse est complètement écartée ».

L'évolution devait finalement orienter notre diagnostic avec l'apparition d'une deuxième tuméfaction au maxillaire inférieur gauche au moment où la première disparaissait du côté droit. Celle-ci était en tout point semblable à la première. Elle s'est développée quelques jours après la biopsie. L'état du patient est demeuré très bon, l'appétit excellent et la courbe de poids progressive. Ici encore, la leucocytose est élevée avec 17 600 globules blancs et la sédimentation à 27 mm. De nouvelles radiographies viennent préciser l'aspect de cette seconde tuméfaction qui présente une réaction périostée identique à celle du maxillaire droit mais beaucoup plus nette. Il est devenu évident qu'il s'agit d'une réaction d'hyperostose corticale caractéristique de la maladie de Caffey. D'autres radiographies des principaux os du squelette sont faites, mais elles ne révèlent aucune lésion pathologique.

Il n'y a pas de signe de rachitisme, de scorbut ni d'autres anomalies osseuses. Évidemment, une biopsie de cette seconde tuméfaction n'a pas été jugée nécessaire. A la lumière de l'évolution, après l'apparition de cette deuxième masse, une étude des lames de la première biopsie a permis au pathologiste de confirmer que les lésions déjà décrites cor-

respondaient tout à fait à celles de l'hyperostose corticale infantile ou maladie de Caffey. Le diagnostic bien établi, nous avons tenté la corticothérapie avec Aristocort à la dose de quatre mg quatre fois par jour en diminuant progressivement. Après cinq jours de traitement, la tuméfaction avait diminué de façon notable. Dix jours plus tard, au moment du départ, celle-ci avait complètement disparu. Le patient a quitté l'hôpital avec un mg d'Aristocort par jour pour 15 jours additionnels.

Nous avons revu l'enfant deux mois plus tard et il ne présentait aucun gonflement aux maxillaires. Il était en excellente santé et, depuis ce temps, il l'est demeuré et aucune autre tuméfaction ne s'est manifestée.

En conclusion, l'observation de notre petit malade a permis de constater que les antibiotiques à large spectre n'avaient aucun effet dans la maladie de Caffey, comme les auteurs l'ont rapporté jusqu'ici. Par ailleurs, nous avons l'impression que l'emploi du triamcinolone a favorisé la régression de la deuxième tuméfaction. Celle-ci qui était aussi volumineuse que la première a disparu en une quinzaine de jours, comparativement à environ 45 jours pour la tuméfaction du maxillaire inférieur droit.

#### RÉSUMÉ

Après avoir rappelé les données essentielles de la maladie de Caffey, les auteurs présentent un cas d'hyperostose corticale infantile du maxillaire inférieur droit chez un nourrisson de trois mois. L'apparition d'une seconde tuméfaction au maxillaire inférieur gauche, la radiologie et la biopsie ont permis de confirmer le diagnostic de la maladie. La corticothérapie semble avoir favorisé la régression de la deuxième tuméfaction.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. CAFFEY, J., Infantile cortical hyperostoses, *J. Paediat.*, **29** : 541, 1948.
2. CAFFEY, J., Chronic poisoning due to excess of vitamin A ; description of clinical and roentgen manifestations in seven infants and young children, *Pædiatrics*, **5** : 672, 1950.
3. CAFFEY, J., et SILVERMANN, W. A., Infantile cortical hyperostoses ; preliminary report on a new syndrome, *Am. J. Røntgenol.*, **54** : 1, 1945.
4. DICKSON, D. D., LUCKEY, C. A., et LOGAN, N. H., Infantile cortical hyperostosis, *J. Bone & Joint Surg.*, **29** : 224, 1947.

5. LANGLOIS, M., et THIBODEAU, R., Hyperostose corticale infantile du maxillaire inférieur, *Canad. M. A. J.*, **60** : 525, 1949.
6. MACGREGOR, M., et DAVIES, R., Infantile cortical hyperostoses, *Lancet*, **2** : 1176, 1949.
7. SHERMAN, M. S., et HELLYER, D. T., Infantile cortical hyperostosis ; Review of the literature and report of five cases, *Am. J. Röntgenol.*, **63** : 212, 1950.
8. SMYTH, F. S., POTTER, A., et SILVERMANN, W., Periosteal reaction, fever and irritability in young infants ; new syndrome ? , *Am. J. Dis. Child.*, **71** : 333, 1946.
9. THOMAN, W. E., et MURPHY, R. E., Infantile cortical hyperostoses ; a review of cases with a case report, **54** : 735, 1950.

## DISCUSSION

*Docteur Roland Thibaudeau :*

Il me fait plaisir d'abord de féliciter les conférenciers de Chicoutimi de leur travail sur l'hyperostose corticale infantile. Je suis heureux de constater que les communications présentées à la Société médicale des hôpitaux universitaires et publiées dans le *Laval médical* il y a plus de douze ans intéressent quelques confrères. C'est d'ailleurs ce qui m'a valu probablement d'être invité à commenter cette communication. Il y a treize ans, j'avais l'occasion de faire admettre à l'Hôpital du Saint-Sacrement un enfant de trois mois et demi, enfant d'un de mes confrères médecins, pour un gonflement marqué de la face apparu subitement la veille. L'enfant, jusque-là en excellente santé, avait souffert quelques jours auparavant d'une légère laryngite et d'un œdème palpébral qui n'a duré que vingt-quatre heures. Les jours suivants, on remarque que la température de l'enfant se maintient autour de 100° et de 101°F. et qu'il devient maussade ; il s'éveille fréquemment la nuit et semble souffrant. Il conserve cependant un bon appétit, ainsi qu'un aspect général excellent. Consulté à ce moment, en même temps qu'un oto-rhino-laryngologiste, au sujet de la cause possible de ces malaises et de cette température, nous portons le diagnostic d'infection rhino-pharyngée banale et nous prescrivons une médication appropriée. Aucune amélioration ne se produit. Le 4 février 1948, veille de l'entrée de l'enfant à l'hôpital, on voit apparaître chez notre malade un gonflement considérable occupant les deux côtés du visage, parallèle à la branche montante du maxillaire inférieur. La palpation nous permet de constater non seulement l'infiltration ligneuse des tissus mous, un

véritable œdème de bois, mais aussi une sorte de soufflage de l'os sous-jacent. Toute la région est extrêmement douloureuse, mais nous remarquons que la loge parotidienne semble libre. La température est alors de 102°F. l'enfant a un peu moins d'appétit. Le diagnostic de parotidite aiguë nous paraît alors une hypothèse vraisemblable mais nous la mettons vite de côté et pour la remplacer le lendemain par celle d'une affection osseuse que nous voulons faire confirmer radiologiquement.

Quand l'enfant entre à l'hôpital, sa température rectale est de 102,8°F. il est pâle, mais il n'est pas amaigri ni intoxiqué et il conserve toujours un bon état général. Outre l'œdème facial, on ne trouve rien d'anormal. Aucune infection du voisinage ne peut être mise en évidence, comme le démontrent des examens répétés du nez, de la gorge, des sinus et des oreilles. Une cutiréaction est négative et les urines ne contiennent aucun élément anormal. Le rapport de l'examen radiologique du massif facial, pratiqué par le docteur Ferron, se lit ainsi : « Rien d'anormal du côté de l'ossature cranio-faciale ». La formule sanguine nous montre une leucocytose à 42 500, une hémoglobine à 53 pour cent et une valeur globulaire de 0,4 avec prédominance de polynucléaires. La sédimentation est de 72 mm. En présence de ces observations et à défaut d'une confirmation radiologique, l'hypothèse très discutable d'une infection aiguë des parotides est retenue. Le traitement institué et poursuivi pendant douze jours a consisté en applications de glace, administration de pénicilline seule, puis associée à la soluseptazine, à la sulfadiazine et enfin au probidon. N'oublions pas que nous étions en 1948, à ce moment nous n'avions pas le choix dans les antibiotiques. La température ne change pas et le gonflement reste le même, mais la leucocytose baisse de 32 500 à 11 000 et la sédimentation passe de 76 à 36. Ce n'est que trois jours après, alors que nous avons pris connaissance d'un article dans une revue, le *Journal of Pædiatrics*, et remarqué les photos d'un enfant qui présentaient un énorme gonflement semblable à celui de notre petit malade que nous faisons le diagnostic de la maladie.

Une deuxième radiographie nous permet de mettre en évidence une hyperostose corticale infantile du maxillaire inférieur. A partir de ce

moment, nous renvoyons le petit patient chez lui, à ce moment-là nous n'avions pas de cortisone ni d'autres moyens de traiter le patient ; quatre mois plus tard il était complètement guéri spontanément.

Le premier cas d'hyperostose, comme le disait le docteur Claveau, semble avoir été découvert par Caffey en 1939, mais à ce moment-là il avait confondu l'affection avec la syphilis osseuse. Donc, il avait bien remarqué l'hyperostose, mais il ne savait pas encore que c'était une maladie nouvelle. Ce n'est qu'en 1945, avec Silverman, qu'il désigna la maladie sous le nom d'hyperostose corticale infantile. En même temps, d'autres auteurs, en 1946 et en 1948, publièrent d'autres cas. Au moment où nous présentions notre observation, elle constituait le dix-neuvième cas d'hyperostose corticale infantile rapporté et probablement le premier cas publié au Canada.

Je voudrais ajouter quelques commentaires sur la symptomatologie. D'abord le syndrome de Caffey lui-même qui en a fait l'étude d'après vingt cas. Dans 90 à 95 pour cent des cas la maladie débute dans les quatre premiers mois de la vie. Il prétend même que le début est très brusque. Notre cas et les deux autres cas que nous avons observé en 1956 et en 1957 ont tous trois commencé très brusquement. Il est intéressant de noter que nous avons trouvé des nouveau-nés atteints de cette affection ; un auteur, par la radiographie d'une femme enceinte, a même pu observer un enfant *in utero* atteint d'une hyperostose corticale infantile. Donc, la maladie peut commencer *in utero* et on se demande si en quelque sorte la mère ne pourrait pas être responsable de l'état de son enfant.

L'œdème et le gonflement débutent et se localisent presque toujours au maxillaire. Il y a aussi d'autres localisations, mais dans 70 pour cent des cas, on prétend que seul le maxillaire est atteint. La lésion peut apparaître aux autres os du thorax ou des extrémités ; elle accompagne toujours d'une hyperplasie et d'une sous-périostite des os sous-jacents.

Les poussées dont parlait le docteur Claveau, peuvent évoluer pendant sept ans. Un auteur a observé un malade qui, pendant sept ans, fit des poussées d'hyperostose ; alors qu'il guérissait d'une localisation, l'affection se localisait à un autre os et la maladie a évolué pendant sept ans. Quelquefois la maladie s'accompagne d'épanchement

pleural, dont on ignore la cause. Déjà au moment de notre premier travail, un ou deux auteurs signalaient un tel épanchement.

L'étiologie est complètement inconnue. Il ne s'agit pas d'une maladie microbienne ni à virus, d'une lésion traumatique, d'une carence en vitamines C et D, de syphilis, de tuberculose, de néoplasie ni de phénomènes allergiques, pas plus que d'un trouble hormonal, d'une maladie à collagène ou à transmission génétique. On a cru un moment donné qu'il pouvait s'agir d'une affection à staphylocoque, étant donné qu'on retrouvait fréquemment chez les enfants atteints des streptocoques dans l'arrière-gorge, mais on a conclu par la suite que ce n'était pas possible, puisque la pénicilline et les autres antibiotiques n'avaient aucune action.

La maladie est habituellement bénigne et évolue vers la guérison spontanée, mais dans son dernier article, Caffey, avec plusieurs autres, préconise un traitement à la cortisone. Il prétend que si on n'est pas certain de l'évolution de la maladie, et de fait on connaît au moins trois enfants atteints de cette maladie qui en sont morts et d'autres qui sont restés avec des séquelles osseuses, des dystrophies, etc., on doit employer des cortico-stéroïdes qui, dans environ trois semaines de traitement, font très bien régresser la maladie.

En résumé, une maladie qui est excessivement rare, mais qu'il faut quand même connaître. Il s'agit d'y penser pour en faire le diagnostic, et ainsi éviter un grand nombre d'examens compliqués et surtout de traitements qui pourraient être parfois dangereux.

---

## LES CIRRHOSES ASCITIQUES

---

### Considérations diagnostiques et thérapeutiques \*

par

Claude CATELLIER

*résident étranger à Paris*

---

Les cirrhoses ascitiques ne constituent qu'une des formes évolutives des cirrhoses dites décompensées, les autres étant les hémorragies par varices œsophago-gastriques et le coma hépatique. Au cours des quinze dernières années, le problème de l'œdème chez le cirrhotique a subi des modifications périodiques, suivant de près la découverte de nouveaux diurétiques dont l'efficacité ne fait pas de doute. Si l'atteinte hépatique peut être considérée comme définitive et, à tout le moins, non modifiable par les thérapeutiques actuelles, les désordres hydro-électrolytiques qu'elle entraîne sont aujourd'hui susceptibles de régressions parfois spectaculaires au point d'affecter le pronostic de la maladie chez nombre de malades. Cette constatation n'est pas dénuée d'intérêt, surtout devant l'importante incidence, variable d'un continent à l'autre, de l'alcoolisme et de l'hépatite infectieuse, considérés comme les deux principaux facteurs dans l'apparition de la fibrose hépatique. Certains mécanismes nous paraissent encore mystérieux, mais la responsabilité de l'un et de l'autre est certaine (10).

---

\* Travail préparé dans le Service de gastro-entérologie du professeur R. Cattan, Hôpital Saint-Antoine, Paris.

Un stage récent dans un Service hospitalier parisien où ces problèmes sont journaliers nous fournit l'occasion de revoir brièvement quelques aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques propres aux cirrhoses ascitiques.

#### LA CLINIQUE

La cirrhose éthylique, lorsqu'elle évolue jusqu'à l'anasarque, entraîne en général un contraste étonnant dans l'aspect du malade. D'une part les œdèmes volumineux des membres inférieurs, l'ascite, d'autre part, la maigreur importante, appréciable surtout par la fonte musculaire des membres supérieurs et la disparition du tissu graisseux sous la peau du visage. Le terme de visage squelettique n'est peut-être pas exagéré. Plusieurs causes peuvent être invoquées : les restrictions alimentaires fréquentes chez l'alcoolique, les troubles digestifs en rapport avec une gastrite ou accompagnant la défaillance hépatique et l'apparition de l'ascite. C'est une perte pondérale relative qu'il faudra garder en mémoire pour apprécier certains tests biologiques, comme le calcul de la masse sanguine, ou encore le gain de poids vrai parallèlement à la régression des œdèmes.

Le développement d'une circulation veineuse collatérale, cutanée abdominale ou même intra-abdominale et à la muqueuse œsophago-gastrique, est un phénomène souvent capricieux. Si certains tableaux dits typiques peuvent justifier la recherche d'une thrombose veineuse portale, splénique ou sushépatique, ou encore la présence d'une veine ombilicale perméable (syndrome de Cruveilhier-Baumgarten), il ne faudrait pas se surprendre de ne rien trouver de tel. Les variations anatomiques bien connues de la circulation veineuse peuvent rendre compte des développements les plus divers.

Par contre, d'autres signes cutanés : les fines arborisations artériolaires au visage et thorax (*spider nevi*), l'érythème palmaire ou, à un degré moindre, celui des pommettes du visage sont d'une remarquable fréquence. Leur association n'est toutefois pas un argument en faveur de l'origine éthylique de la cirrhose.

La rate suit un peu le système veineux dans ses modifications, mais est en général augmentée de volume, au moins à la percussion. Une

forte hypertrophie doit éveiller l'hypothèse d'une thrombose veineuse splénique ou portale.

Il faut signaler ici un type de cirrhose hépato-splénomégalique sans ascite ni œdème, avec hyperprotidémie, bien décrit par Cattan et ses collaborateurs. L'affection atteint les femmes aux environs de la cinquantaine et a une évolution plus lente que la cirrhose éthylique banale. L'étiologie en est inconnue (3).

Le subictère, plutôt qu'un ictère franc, est habituellement présent et le plus souvent en rapport avec une poussée évolutive récente de l'insuffisance hépatique. Cette observation n'est pas nouvelle, elle a été décrite il y a plusieurs années par Fiessinger qui en a isolé le « syndrome ictéro-ascitique » de la cirrhose en évolution : ictère par dégénérescence graisseuse hépatique, ascite consécutive aux chambardements cellulaires qui accentuent le blocage de la circulation de retour (7).

D'autres fois, les conjonctives oculaires et la peau, surtout celle du tronc, ne sont pas franchement subictériques, mais possèdent une teinte jaune décolorée traduisant à la fois l'anémie et l'hyperbilirubinémie. Ce phénomène, associé à l'anasarque, confère au cirrhotique un aspect clinique caractéristique, bien différent de celui de l'insuffisant cardiaque ou du néphrotique.

L'apparition d'un ictère récent chez un cirrhotique pose évidemment le problème du diagnostic différentiel entre une cirrhose évolutive ou une hépatite virale survenant chez un cirrhotique. Ce que Fiessinger traduisait encore par « intoxication » ou « infection », chaque terme étant pris dans son sens le plus large. La distinction, souvent impossible par la clinique, exigerait la mise en œuvre de recherches virologiques intéressantes au point de vue scientifique, mais sans implication thérapeutique très précise. Au stade d'insuffisance hépatique ascitique, les problèmes des cirrhoses posthépatitiques rejoignent ceux des cirrhoses éthyliques.

Même si le chapitre des hémorragies digestives chez les cirrhotiques déborde le cadre de cet article, il n'est pas sans intérêt de rappeler ici cette observation fréquente d'une poussée ictéro-ascitique posttransfusionnelle chez un insuffisant hépatique ascitique. Il ne s'agit pas là d'une réaction transfusionnelle et nous verrons plus loin quelle explication le laboratoire peut nous en donner.

## LE LABORATOIRE

Nous laisserons volontairement de côté l'étude de la fonction hépatique dont les altérations sont habituellement très nettes pour insister plutôt sur deux aspects biologiques trop souvent négligés chez le cirrhotique : l'anémie et les troubles électrolytiques.

*L'anémie :*

L'anémie, de fréquence variable, est en général modérée et normochrome, en dehors de toute hémorragie. Mais l'étude de la masse sanguine a permis de préciser l'importance de cette anémie et surtout de montrer qu'elle était exagérée par l'hémodilution quasi constante des cirrhotiques (4). Les dossiers du Centre de transfusion de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris contiennent ainsi des milliers de dosages de la masse sanguine chez des cirrhotiques qui révèlent, dans une grande majorité de cas, une diminution modérée de la masse globulaire et une augmentation très significative du volume plasmatique. Après une hémorragie grave, il survient une augmentation rapide du volume plasmatique, souvent plus qu'il n'est nécessaire pour combler les pertes.

Chez une proportion non négligeable de malades, cette anémie est hyperchrome, ou encore l'évaluation de la masse sanguine met en évidence une polyglobulie. Une étude récente de 161 malades par R. Cattan et A. Cattan montre que chez 22 d'entre eux l'anémie était hyperchrome (2). Les mêmes auteurs signalent que, paradoxalement, cette hyperchromie s'est accentuée après la survenue d'une hémorragie digestive. Dans un autre travail de A. Combrisson, 28 malades sur 100 présentaient une polyglobulie masquée par l'hémodilution. Parmi les autres, 24 avaient une anémie et chez 48, la masse globulaire était normale (4).

Ces notions fondamentales ont des conséquences pratiques capitales. En premier lieu, on ne saurait trop insister sur l'importance d'une évaluation hématologique complète avant de parler d'anémie chez un cirrhotique. A cet égard, la seule numération sanguine est nettement insuffisante. Mais surtout, et à plus forte raison si l'étude de la masse sanguine ne peut être obtenue, il faut faire preuve de prudence dans les indications de la transfusion sanguine. Trop souvent,

elle expose à des incidents pour des résultats illusoires. Dernier point, en présence d'une hémorragie importante, l'administration de sang déplasmatisé, lorsqu'elle est réalisable, est de beaucoup préférable à celle de sang complet. Si l'hémorragie est suivie de coma hépatique, l'indication de sang globulaire est presque formelle, parce que le volume plasmatisé atteint alors des valeurs considérables (4).

Il est maintenant possible de comprendre le phénomène « ictéro-ascitique posttransfusionnel » chez les cirrhotiques. Une hémorragie fait perdre à ces malades proportionnellement plus de globules que de plasma. Si la perte sanguine n'est pas mortelle, nous avons vu qu'ils se défendent en augmentant rapidement, et souvent de façon excédentaire, leur volume plasmatisé. La transfusion de sang complet apporte alors un volume supplémentaire qui ne peut que favoriser certains facteurs responsables de l'ascite chez le cirrhotique : stase veineuse, hypertension portale, augmentation du volume circulant. Cette séquence d'événements ne rend pas compte de l'ictère qui y est assez souvent associé. On pourrait peut-être invoquer ici la qualité du sang transfusé et le fait bien connu de la diminution fréquente de la durée de vie des hématies au cours des cirrhoses (4).

#### *Les troubles électrolytiques :*

Du côté des électrolytes, c'est le jeu du sodium et du potassium qui domine le tableau.

La rétention sodique est une conséquence des affections hépatiques en général (9). A son tour, un bilan sodique positif s'accompagne d'une rétention d'eau et, finalement, d'œdèmes. Il ne faudrait cependant pas faire de ces constatations d'allure un peu simpliste l'explication de l'ascite chez le cirrhotique. Les mécanismes sont trop complexes et interdépendants pour qu'il soit facile de retrouver le *primum movens*. Retenons toutefois ces faits bien admis : le cirrhotique conserve son sodium, son bilan corporel sodique est élevé et il en élimine des quantités insignifiantes dans ses urines (1).

Le potassium de son côté subit des variations inverses, mais il serait dangereux d'affirmer qu'il s'agit d'un mécanisme d'échange entre les deux ions. Il est vrai que « l'hypernatrémie et l'alcalose semblent favoriser la pénétration de potassium à l'intérieur des cellules » et que

« l'hyponatrémie, l'acidose, l'anoxie, la surcharge hydrique des cellules peuvent être à l'origine de transferts de potassium vers les liquides extracellulaires » (9). Ces échanges sont encore mal connus et, surtout, ils ne reproduisent pas le tableau électrolytique du cirrhotique.

La diminution du bilan corporel potassique chez le cirrhotique est une notion récente et découle de recherches faites au moyen de substances marquées. Ces calculs sont en général entachés d'erreur parce qu'ils ne peuvent tenir compte de la variable inerte que constitue la fraction de tissu adipeux. La baisse de potassium retrouvée par tous les auteurs est ainsi améliorée par une exagération plus ou moins grande du poids corporel utile. Retenons toutefois ce fait relativement nouveau : le pool potassique du cirrhotique est inférieur à la normale, mais ses éliminations urinaires demeurent habituellement dans les limites physiologiques (1 et 9).

Nous verrons plus loin comment la réaction du cirrhotique aux diurétiques thiazides apporte une preuve indirecte de ces données. Nous rappellerons toutefois ici un autre argument thérapeutique de ce déficit potassique dans la nécessité d'employer de fortes doses de potassium dans le traitement du coma hépatique. L'évolution favorable de cette dernière complication s'accompagne d'une hypernatriurie et d'une rentrée importante de potassium dans le milieu intracellulaire.

#### LA THÉRAPEUTIQUE

L'apparition d'une ascite dans l'évolution d'une cirrhose éthylique ou posthépatitique est un signe pronostique d'une gravité certaine qu'il serait peu sage d'ignorer. Les meilleures statistiques donnent à peine 30 pour cent de survies cinq ans après le début de l'ascite (13). Au cours des dernières années cependant, de réels progrès ont été accomplis et il semble permis aujourd'hui d'espérer des rémissions plus fréquentes et plus prolongées.

##### *La ponction évacuatrice :*

La ponction évacuatrice d'ascite est devenue une procédure inusitée de nos jours. Il n'en va pas de même de l'examen du liquide d'ascite qui s'impose toujours après prélèvement d'une faible quantité. Même

chez les patients réfractaires aux thérapeutiques d'assèchement, l'évacuation de l'ascite ne devient nécessaire qu'en présence de complications dues à la masse liquidienne : gêne respiratoire, troubles digestifs tenaces, tachycardie inquiétante. Encore là la ponction devra-t-elle être incomplète pour éviter qu'une déplétion trop brutale n'entraîne de plus grands troubles que ceux qu'elle vise à corriger.

Il ne faudrait cependant pas oublier qu'une méthode classique de traitement de l'ascite est basée sur l'association de petites ponctions au régime désodé. Cette thérapeutique ne contredit en rien les affirmations précédentes : les ponctions sont partielles, répétées et complétées par une mesure visant à équilibrer le bilan sodique qui demeure le facteur principal de la rétention hydrique.

Mais c'est sans contredit aux développements très récents dans le chapitre des diurétiques que la thérapeutique des cirrhoses ascitiques doit tout son renouveau d'intérêt. Trois types méritent d'être signalés : celui des dérivés sulfamidés, en particulier le chlorothiazide et les autres thiazides, celui des corticoïdes, et le groupe récent des spiro lactones.

#### *Les thiazides :*

Les connaissances actuelles attribuent aux thiazides un mécanisme d'action double et peut-être triple : en diminuant la réabsorption de NaCl au niveau du tube proximal et en bloquant les échanges ioniques dans le tube distal (12 et 15). Leur action dans les œdèmes en général est certaine et parfois spectaculaire. Mais chez le cirrhotique, les dérivés thiazides peuvent être responsables d'échecs ou d'incidents importants à connaître.

Lorsque ces nouveaux diurétiques n'entraînent aucune amélioration de la diurèse, donc aucun accroissement de l'excrétion sodique, il semble qu'ils provoquent quand même une fuite potassique (5 et 11). Si cette constatation justifie l'adjonction constante de potassium aux thiazides, elle prend une importance capitale chez le cirrhotique dont le stock potassique est *a priori* déficitaire. Nous avons nous-mêmes observé chez des malades atteints d'une cirrhose et de légers œdèmes malléolaires résiduels en fin de traitement, des déperditions potassiques massives et suivies de manifestations cliniques d'hypokaliémie après la prise de deux ou trois comprimés d'un dérivé thiazide. Ces accidents dont la patho-

généie est indiscutable et appuyée sur des contrôles biologiques devraient justifier la plus grande prudence dans l'emploi de ces diurétiques pour le traitement des œdèmes d'origine cirrhotique. Il y a là un facteur terrain qui influence l'activité thérapeutique de ces produits et qui ne saurait en être dissocié.

*Les dérivés cortisoniques :*

L'emploi des dérivés cortisoniques dans le traitement des cirrhoses ascitiques a connu en France des succès qui n'ont pas réussi à effacer le scepticisme qui règne encore à leur égard dans les principaux milieux américains. Un travail important par Vésin, basé sur l'observation de 100 malades dans le Service du professeur Cattan, a montré que la delta-cortisone avait une action propre de diurèse hydrique et entraînait une diurèse sodique secondaire, probablement par diminution de l'hyperaldostéronisme (14). Les succès ne sont sans doute pas éclatants, environ 40 à 50 pour cent d'assèchement, ce qui expliquerait la réticence des cliniciens américains qui prétendent obtenir d'aussi bons résultats par des mesures thérapeutiques simples, sans encourir les dangers de la corticothérapie. Dans les milieux français, on répond à ces objections en invoquant l'influence favorable des dérivés cortisoniques sur l'état général, l'ictère et l'appétit. L'observation détaillée de quelques malades nous permet peut-être ces impressions : la delta-cortisone (prednisone) a une action diurétique qui justifie son emploi dans le traitement des cirrhoses ascitiques ; en l'absence des deux contre-indications dites formelles — ulcère gastro-duodéal actif au moment ou peu avant le traitement, ou insuffisance rénale — il semble que les incidents sérieux de la corticothérapie soient moins fréquents que ne le rapportent des publications américaines ; les hémorragies digestives en particulier ne sont pas plus nombreuses (dix pour cent des cas) qu'au cours de l'évolution naturelle des cirrhoses (14).

*Les spiro lactones :*

Les spiro lactones, ou compétiteurs de l'aldostérone, constituent l'apport le plus récent à la thérapeutique des œdèmes. Leur structure chimique proche de l'aldostérone les fait entrer en compétition avec ce dernier au niveau du tubule rénal ; ne possédant pas d'action physio-

logique propre sur les électrolytes, ils entraînent ainsi une élimination sodique responsable après quelques jours de la diurèse hydrique (15). Les premiers expérimentateurs semblent les réserver jusqu'ici aux œdèmes réfractaires et cette précaution rend leurs résultats d'autant plus impressionnants (16). Ils signalent toutefois la nécessité d'arrêter le traitement avant la disparition totale des œdèmes pour éviter les phénomènes de déshydratation, l'effet diurétique se poursuivant en effet quelques jours après le retrait de ces composés. Les accidents d'hyperkaliémie, pour des raisons maintenant évidentes, sont à peu près inexistantes chez le cirrhotique. Si l'emploi courant des spiro lactones, à cause de problèmes économiques, est encore difficile, leur potentiel thérapeutique dans les cirrhoses ascitiques est jusqu'ici insurpassé.

#### CONCLUSION

En 1898, dans une leçon sur la *curabilité de l'ascite cirrhotique et de la cirrhose du foie*, Dieulafoy (6) écrivait : « Il fut un temps où cirrhose et ascite cirrhotique étaient considérées comme incurables ; tout individu atteint de cirrhose du foie était condamné, au même titre, ou à peu près qu'un individu atteint de cancer. Ces opinions devraient se modifier.

Tout en rendant hommage à la clairvoyance du grand clinicien que fut Dieulafoy, il faut reconnaître que les faits ont probablement dépassé ses prévisions. Les moyens thérapeutiques dont nous disposons aujourd'hui nous permettent d'offrir au cirrhotique plus d'espoir que jamais auparavant dans l'histoire de la médecine. Si la coopération du malade demeure nécessaire, l'emploi judicieux de médicaments tels les thiazides, les dérivés cortisoniques et les spiro lactones est la responsabilité du médecin traitant. C'est par une meilleure connaissance de leurs actions respectives et des incidents inhérents aux modifications physiologiques qu'ils entraînent que nous réaliserons nous-mêmes que les opinions du passé « devraient se modifier ».

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BIRKENFELD, L. W., LEIBMAN, J., O'MEARA, M. P., et IDELMAN, I. S., Total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water in edematous patients with cirrhosis of the liver and congestive heart failure, *J. Clin. Invest.*, **37** : 687-698, 1958.

2. CATTAN, R., et CATTAN, A., Étude clinique de l'anémie des cirrhotiques, *Comm. à la Société française d'hématologie*, (mai) 1960.
  3. CATTAN, R., VÉSIN, F., et BODIN, H., Cirrhose et globulines anormales, *Sang*, **30** : 805-822, 1959.
  4. COMBRISSE, A., L'équilibre érythrocytaire des cirrhoses étudié à l'aide des hématies marquées par le radiochrome, *Comm. à la Société française d'hématologie*, (mai) 1960.
  5. DÉROT, M., LEGRAIN, M., RATHARY, M., et PIGNARD, P., Quelques problèmes soulevés par l'emploi d'un nouveau diurétique non mercuriel, *J. urol.*, **66** : 167-175, 1960.
  6. DIEULAFOY, G., Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, *Masson et Cie*, Paris, 1898-1899.
  7. FIESSINGER, N., Leçons sur les maladies du foie, *Maloine*, Paris, 1933.
  8. HAMBURGER, J., et RICHEL, G., Techniques de réanimation médicale, 3<sup>e</sup> éd., *Éd. médicales Flammarion*, Paris, 1960.
  9. HARRISON, T. R., Principles of internal medicine, pp. 146-161, *McGraw-Hill Book Company*, 1958.
  10. HIMSWORTH, H. P., The liver and its diseases, 2<sup>e</sup> éd., *Harvard University Press*, 1954.
  11. LEGRAIN, M., Troubles humoraux et perturbations de l'équilibre hydro-électrique secondaires à l'emploi de nouveaux diurétiques, *Pathologie-Biologie*, **8** : 1387-1390, 1960.
  12. PIGNARD, P., Pharmacologie et mécanisme d'action des diurétiques sulfamidés. *Pathologie-Biologie*, **8** : 1381-1386, 1960.
  13. SCHIFF, L., Diseases of the liver, *Lippincott Company*, 1956.
  14. VÉSIN, P., Le traitement des cirrhoses ascitiques éthyliques par la delta-cortisone. *Arch. mal. appareil digestif*, **48** : 1497-1532, 1959.
  15. VÉSIN, P., et CATTAN, R., Les indications des nouveaux diurétiques dans les œdèmes cirrhotiques, *Rev. praticien*, **10** : 817-820, (11 mars) 1960.
  16. VÉSIN, P., GIBOUDEAU, J., RENAULT, H., et CATTAN, R., Traitement de 30 cas de cirrhose ascitique par la spiro lactone, *Bull. et mém. soc. méd. hôp. de Paris*, **76** : 997-1005, 1960.
-

# LA RECHERCHE EN CLINIQUE

---

## LES EXIGENCES DE L'INVESTIGATION CLINIQUE \*

par

C. Walter MURPHY †

---

L'investigation clinique est un sujet qui nous intéresse tous de plus en plus. Toutefois il nous reste encore beaucoup à apprendre avant de pouvoir affirmer que c'est là une science précise. En même temps il est également vrai de dire qu'il existe actuellement une méthodologie qui facilite la recherche dans ce domaine. Malheureusement trop de chercheurs l'ignorent, ce qui explique la valeur très limitée de beaucoup d'études présentement publiées. Il faut toutefois admettre que la responsabilité primordiale du médecin est de soigner son malade avant de se conformer aux rigueurs d'une méthode expérimentale. La première exigence de l'investigation clinique se situe précisément là : le malade n'en doit pas souffrir.

Par ailleurs toute investigation clinique valable exige d'être conduite de telle sorte que ses résultats répondent à la question qu'elle prétend résoudre. Dans ce court exposé nous nous proposons d'envisager tout

---

\* D'après une conférence donnée à l'Hôtel-Dieu, Québec, le 21 juillet 1960.

† Conseiller médical, *Ciba Company Limited*, Dorval, Québec.

particulièrement les essais thérapeutiques, non seulement parce qu'ils constituent un aspect important de l'investigation clinique, mais aussi parce qu'ils illustrent d'une façon frappante la méthodologie à laquelle nous voulons nous référer. Avant d'aller plus loin, il faut souligner que la probité rigoureuse de l'investigateur est à la base de toute investigation fructueuse. Un esprit très critique est essentiel à tout investigateur. Dans une certaine mesure il n'existe pas d'esprit critique en l'absence d'intégrité, bien que le contraire ne soit pas toujours vrai.

Il faut enfin admettre qu'il est pratiquement impossible que les conditions idéales de l'investigation clinique soient toutes réalisées à la fois — ce qui n'implique pas que toute conclusion soit impossible. Après tout la médecine a fait de grands progrès jusqu'ici en ignorant beaucoup de notre méthodologie moderne.

Dans tout problème d'investigation clinique on a besoin de posséder deux disciplines — la médecine et la statistique — et, quand il s'agit d'essais thérapeutiques, une troisième, la pharmacologie. Ces trois disciplines peuvent être réunies en la personne d'un seul chercheur ; mais fréquemment une équipe de deux ou trois chercheurs se réunit pour répondre aux besoins nécessaires. Pour mieux analyser la contribution de chacune de ces disciplines, elles seront discutées comme si elles étaient possédées par trois personnes différentes.

D'abord le médecin. C'est lui en général qui est l'initiateur de l'étude, parce qu'il connaît mieux que les autres les problèmes à résoudre. Avant de commencer il doit se demander s'il a accès à un nombre suffisant de malades pour étudier le problème en question. L'étude de la lèpre au Canada durerait longtemps avant d'aboutir à des résultats intéressants. Le médecin doit formuler d'une façon très précise les questions qu'il cherche à résoudre. Par exemple, dans l'étude d'un hypnotique il saura qu'il a besoin d'étudier sa durée d'action, le temps qu'il prend pour agir, la qualité du sommeil, les effets secondaires tels que la somnolence le lendemain, etc. C'est le médecin qui, sur le plan clinique, connaît la possibilité de rémissions spontanées au cours de la maladie qu'il étudie. Il est inutile de souligner l'importance de ce fait dans l'interprétation des résultats. Sa culture médicale influencera le plan de son étude. En ce qui concerne les questions d'éthique médicale qui

peuvent se présenter dès le début ou au cours d'une investigation clinique, c'est encore le médecin qui par sa formation sera amené à les reconnaître le premier, n'oubliant jamais qu'il est médecin avant d'être chercheur. Finalement, le médecin doit rester sur le qui-vive pendant le cours de ses expériences, soit pour prévenir le développement de réactions secondaires, soit pour observer des résultats inattendus qui peuvent être parfois plus intéressants que le but original de l'investigation.

Le pharmacologiste est surtout important dans les essais thérapeutiques, parce que sa discipline l'a amené à étudier les effets des médicaments chez les animaux. Il doit s'intéresser aux questions de toxicologie. D'habitude avant le commencement d'un essai clinique il existe déjà beaucoup de renseignements sur la toxicité d'un médicament chez les animaux, mais il faut, surtout au début, se demander quelle sera la toxicité chez l'homme. Il faut ici choisir les tests capables de déceler cette toxicité — la formule sanguine, l'analyse des urines, et au besoin des tests plus spécifiques, tels que les tests de la fonction hépatique. Dès le début de l'étude le pharmacologiste peut suggérer la posologie d'un médicament en se basant sur les résultats des expériences animales. En tout cas, la précaution à observer avec un médicament complètement inconnu est de l'administrer d'abord à des doses très inférieures à celles qui se sont avérées efficaces chez l'animal, et de n'augmenter la posologie qu'en l'absence d'effets secondaires importants. Le pharmacologiste est souvent le mieux placé pour étudier des problèmes se référant à l'absorption du médicament, à son métabolisme, à son élimination, etc. Il peut même être amené à proposer un plan d'investigation qui tienne compte de ces questions, sans toutefois oublier le problème central de l'essai thérapeutique : l'efficacité véritable du médicament.

Maintenant la statistique et les statisticiens. Il arrive parfois qu'il n'en soit pas besoin. Le premier chirurgien qui réussit chez l'homme la greffe d'un rein de singe n'a pas besoin d'un statisticien pour savoir si son malade vit ou non. Toutefois dans la majorité des cas les résultats de l'investigation clinique sont beaucoup plus difficiles à interpréter et c'est à ce moment qu'un programme expérimental fait à l'aide de la statistique est essentiel. Ainsi dès le début la méthode

statistique décidera du meilleur plan expérimental, des paramètres à mesurer, et par la suite présidera à l'analyse des résultats. C'est le statisticien qui mieux que tout autre comprend à quel point le facteur personnel peut modifier les résultats. Souvent les préjugés inconscients de l'investigateur, liés à son désir naturel d'obtenir des résultats, peuvent être éliminés par des techniques statistiques.

Tout essai thérapeutique exige des contrôles rigoureux. Ces contrôles peuvent être obtenus en utilisant la technique dite *double blind*, où ni le médecin ni le malade ne sait ce que ce dernier reçoit. Ainsi plusieurs groupes de malades peuvent être étudiés, l'un recevant le médicament en cours d'investigation ; le second un placebo ; le troisième un médicament d'effet thérapeutique reconnu ; le quatrième groupe ne recevant aucun traitement. Par ailleurs le malade peut lui-même servir de contrôle, en recevant alternativement placebo, médicament connu, médicament à l'étude et aucun traitement. Souvent ces deux méthodes peuvent être combinées, en variant pour chaque patient l'ordre d'administration de ces divers « traitements ». Dans certains cas un investigateur se contentera de deux ou même d'une seule série de contrôles. Quelle que soit la méthode, la distribution des patients en différents groupes, aussi bien que l'ordre des divers traitements, doivent être basés sur les lois du hasard. De multiples études ont montré que le choix des malades sur une base d'alternance — premier malade traité, deuxième non traité, et ainsi de suite — ou même sur la base des numéros d'admission : pairs traités, impairs non traités — n'élimine pas le facteur personnel. On recommande maintenant d'autres systèmes, tels que les *random number tables*.

Si l'on se sert de placebos, il est préférable que ces derniers ressemblent le plus possible aux médicaments étudiés. Les meilleurs placebos sont ceux qui contiennent les mêmes excipients que le médicament, mais qui sont dépourvus de substances pharmacologiquement actives. Parfois la question se pose d'ajouter à la composition d'un placebo des substances capables de produire quelques-uns des effets secondaires connus de l'agent thérapeutique. A notre avis cette pratique n'est pas à recommander, car il est presque impossible de concevoir un agent pharmacologique possédant les effets secondaires du

médicament en question à l'exclusion de tout autre effet sur le processus de la maladie à l'étude. Par ailleurs si pour chaque malade on se sert d'un code différent pour désigner le placebo et le médicament, tout ce qu'on découvre fortuitement chez ce malade ne sera pas applicable aux malades suivants. On doit se méfier en tout cas des conclusions qu'on peut tirer au cours d'une expérience en ce qui concerne l'identification du placebo et du médicament. Il est actuellement reconnu qu'un pourcentage assez élevé de malades (désignés *placebo reactors*) réagissent d'une façon positive à tout traitement, placebo ou thérapeutique. Les effets observés peuvent à tout point de vue être semblables à ceux qu'on attend d'un agent thérapeutique, qu'il s'agisse des réactions bénéfiques ou de réactions secondaires. On a même rapporté des réactions allergiques aux placebos, ne contenant que du glucose. Ce point est très important, lui aussi, parce qu'il peut compliquer l'analyse des résultats. Dans une étude d'analgésiques, par exemple, Beecher a pu démontrer que 15 mg de morphine donnait une analgésie satisfaisante chez 75 pour cent des malades, tandis que le placebo était efficace chez à peu près 35 pour cent des cas à l'étude. La différence entre 75 pour cent de réussites pour la morphine et 35 pour cent pour la placebo est nette, et sans doute statistiquement très significative. Mais qu'advierait-il d'un autre analgésique, moins puissant que la morphine s'il était étudié chez ces même malades, dont nous savons que 35 pour cent sont, par définition, des *placebo reactors*? Très probablement, il s'avérerait efficace dans un pourcentage de cas plus faible que la morphine. Admettons que ce pourcentage soit 40 pour cent des cas à l'étude. Dans ces conditions il faudrait étudier beaucoup plus de cas avant qu'une différence significative se manifeste entre le nouvel analgésique et le placebo. Il est possible d'arriver plus vite à une conclusion si on exclut les *placebo reactors* au cours de l'analyse des résultats. Beecher encore, dans une étude de médicaments utilisés dans l'arthrite rhumatoïde, a pu montrer une différence significative entre placebo et médicament si on excluait les *placebo reactors* et aucune différence quand ces derniers étaient inclus. En même temps il n'est pas toujours conseillé d'omettre les *placebo reactors*. La meilleure solution est sans doute d'analyser les résultats une première fois en incluant les *placebo reactors* et une seconde

fois en les excluant. Comme nous l'avons mentionné plus tôt une autre question importante qu'il faut résoudre est l'ordre dans lequel on administre le placebo et le ou les médicaments. On ne doit pas le faire toujours dans le même ordre. Le choix de cet ordre doit être dicté par le hasard, suivant les règles statistiques qui ont présidé au choix des malades. Ainsi on diminue l'effet psychologique, parfois grand, du premier traitement reçu par le malade. Également si l'effet d'un médicament se prolonge au cours de la période d'administration du placebo, incitant l'investigateur à attribuer un effet thérapeutique à ce dernier, cet effet sera diminué en variant l'ordre d'administration.

Finalement, il faut dire quelques mots de l'analyse statistique des résultats. Un très grand nombre de méthodes statistiques s'offre à l'investigateur selon la nature de l'expérimentation. Quand le statisticien aura présidé au plan de l'étude, il saura d'avance quelle méthode d'analyse s'appliquera le mieux aux données obtenues. Sans vouloir discuter ici de toutes les méthodes actuellement admises, il faut pourtant souligner que de nouvelles méthodes sont constamment proposées pour faciliter la tâche de l'expérimentateur. Pour ne citer qu'un exemple, une récente méthode *Sequential Analysis* est de plus en plus employée dans les situations où l'investigateur se contentera d'une réponse positive ou négative à la question posée. Dans cette méthode on établit des lignes de limite de confiance sur un graphique. Les résultats sont inscrits sur ce même graphique au fur et à mesure qu'ils sont recueillis. Aussitôt que la ligne qui correspond aux résultats croise une des lignes de limite de confiance, on sait que le fait observé est ou non significatif dans les conditions expérimentales utilisées. L'avantage de cette méthode est de donner une réponse plus rapide et d'éviter d'attendre la fin de l'expérience pour analyser les résultats dans leur ensemble, ce qui peut évidemment représenter un gain de temps considérable. Le grand désavantage est qu'en général la plupart des investigations cliniques requièrent une réponse plus nuancée.

#### *Conclusion :*

Quelques-unes des exigences de l'investigation clinique ont été discutées. D'autres qui peuvent être d'importance égale n'ont pu être analysées dans le cadre de cet exposé. L'essentiel est de ne pas retenir

qu'il faille les observer toutes pour obtenir des résultats valables, mais de savoir que de telles exigences existent, et que les résultats d'une investigation clinique seront d'autant plus valables que dans leur ensemble ces exigences seront satisfaisantes.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BEECHER, H. K., Measurement of subjective responses, *Oxford University Press*, New-York, 1959.
2. MAINLAND, D., The clinical trial — some difficulties and suggestions, *J. Chronic Dis.*, **11** : 484, (mai) 1960.
3. MAINLAND, D., The use and misuse of statistics in medical publications, *Clin. Pharm. and Therap.*, **1** : 411, (juil-août), 1960.
4. SAIGER, G. L., Errors of medical studies, *J.A.M.A.*, **173** : 678, (11 juin), 1960.
5. WAIFE, S. O., SHAPIRO, A. P., The clinical evaluation of new drugs, *Hæber-Harper*, New-York, 1959.

(Ces références ne représentent qu'un très petit nombre d'articles et de livres qui traitent avec autorité du sujet que je me suis efforcé d'esquisser dans cette conférence. Cette courte liste peut servir de guide au lecteur qui tient à se documenter davantage.)

---

LA MÉDECINE SCIENTIFIQUE  
(ou le clinicien à la recherche de la vérité)

par

Yves MORIN

Service de médecine de l'Hôtel-Dieu de Québec

---

Il y a un siècle, Claude Bernard, dans sa géniale et lumineuse *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* établissait une méthode qui demeure aujourd'hui d'une étonnante actualité. Elle permet en somme à la médecine de se juger et de se corriger et par ces contrôles, assure le progrès de son efficacité.

Le médecin essentiellement observe un phénomène biologique particulier, la maladie, et en modifie, si nécessaire, certains facteurs étiologiques. L'observation est l'acte premier et essentiel : cette étude approfondie, détachée et rigoureuse des signes et des symptômes dont l'absence, disait déjà Dieulafoy conduit aux plus funestes conséquences. Il s'agit là évidemment d'un processus souvent onéreux, parfois fastidieux, mais qui demeure le point de départ fondamental de l'acte médical.

L'appel judicieux des symptômes et des signes les uns dans les autres permet leur intégration dans des cadres nosologiques qui seront aussi vastes que possible, quitte à les préciser si nécessaire. Le temps des subtilités pédantes, des formes cliniques multipliées sans raison est heureusement révolu : le diagnostic ne justifie son existence que par le

pronostic et par le traitement (la médecine est une science appliquée). La découverte récente et la diffusion de plusieurs lois physio-pathologiques générales ont permis la simplification et l'élargissement des cadres nosologiques, l'abandon nécessaire et heureux de plusieurs entités diagnostiques maintenant désuètes. La médecine se simplifie : il faut le réaliser et se libérer de tout un jargon nosologique qui dissimule trop souvent l'inertie et l'indifférence. Mais c'est tout de même notre thérapeutique qui est la plus difficilement contrôlable : la médication prescrite, le procédé employé dans un cas donné est-il véritablement efficace ? Il s'agit là d'une question souvent ardue et pénible, mais qui distingue le scientifique du charlatan. Elle réalise en somme la mise en application pratique du doute bernardien.

Il faut savoir percer le succès apparent de notre thérapeutique : le rôle très réel de l'effet placebo de la médication ou de tout autre procédé, la publicité « à haute pression » des firmes pharmaceutiques, la pharmacodynamie, qui ne veut plus désormais suivre et assister la nature, mais qui la contourne ou la violente et dont les créations ont considérablement augmenté la puissance (et la responsabilité) du thérapeute, rendent cette entreprise nécessaire et actuelle. Le succès du traitement est trop souvent basé sur la réponse individuelle, quand en fait, l'écart probable autour de la réponse thérapeutique moyenne est ordinairement considérable. Car la maladie en tant que phénomène biologique, est modifiée par une multiplicité de facteurs, pour la plupart inconnus, parmi lesquels il nous faut élucider l'action d'un seul, notre thérapeutique. C'est là l'essence même de la méthode statistique qu'on a tort de confondre avec des calculs ardues ou des tables arides. Il est fondamental pour le clinicien d'embrasser ce procédé d'intelligibilité, s'il veut contrôler et améliorer son efficacité.

Il ne faut pas identifier la science médicale à l'élaboration d'hypothèses ou de théories. Bernard a longuement insisté sur ce point. L'hypothèse est le premier pas de la méthode expérimentale et il importe peu en somme qu'elle soit vraie ou fausse. Il faut se méfier de prime abord, des théories originales secrètes et étonnantes aussi longtemps qu'elles n'auront pas été soumises à la critique expérimentale. La médecine ne reconnaît pas d'autorité et il faut avoir l'humilité d'ad-

mettre que nos connaissances sont relatives et que notre vérité a une dimension, le temps.

Il ne faut pas confondre non plus la science médicale avec la technique. Il ne fait aucun doute que les procédés qui la constituent ont précisé nos diagnostics et perfectionné nos traitements, mais par contre, la complexité et surtout la rareté d'application clinique de certaines méthodes ont provoqué l'apparition de cadres étroits, qu'on qualifie de spécialités et dans lesquels se fixent nos meilleurs esprits qui, du reste, se refusent désormais à aborder les grands problèmes d'ensemble. L'avenir de la médecine ne réside pas dans la technique ; il réside dans la découverte et la connaissance des lois générales de physio-pathologie et de pharmacodynamie, de leur application rigoureuse au lit du malade qui constitue finalement la justification de toute notre existence professionnelle.

---

## TÉMOIGNAGE SUR LA RECHERCHE FONDAMENTALE

par

Didier DUFOUR

*département de biochimie, Faculté de médecine, université Laval, Québec*

---

Les impératifs de l'enseignement des sciences de base sont tels, étant donné leur prodigieuse et incessante évolution, qu'il est impensable d'y participer sans s'adonner vigoureusement à la recherche. Ce postulat d'introduction veut soutenir la thèse de l'indispensabilité de la recherche pour permettre au professeur de ces sciences d'acquérir et surtout de maintenir une compétence décente.

Je refuse, d'autre part, d'engager le dialogue sur l'évaluation qualitative respective de la recherche fondamentale et de la recherche clinique dans un milieu médical. Il ne doit y avoir que de la très bonne recherche : toute comparaison entre les deux types de recherches est oiseuse.

Autant un enseignement valable des sciences dites de base exigent d'un professeur de ces sciences qu'il soit un bon chercheur « fondamental », autant l'enseignement des sciences dites cliniques qui veut rencontrer des standards acceptables devrait pouvoir, dans ses cadres, promouvoir la recherche clinique au service réciproque du maître et de l'étudiant. Tout ceci dans le but de permettre à l'Université de remplir pleinement son rôle dans la communauté, rôle qui doit consister à être le centre de la pensée, de la poursuite et de la défense de la vérité ; une

Faculté ne grandit que par ses maîtres et du travail de la Faculté dépend, comme résultante, la valeur d'une université.

La recherche fondamentale autant que la recherche clinique a donc une importance éminemment « pratique » : celle de préparer et de maintenir la compétence dans l'enseignement. Beaucoup d'autres arguments transcendants viennent à la défense de la recherche fondamentale et lui confèrent un droit indéniable de cité à la Faculté. Notre appartenance à la communauté humaine nous oblige, dans chacune de nos sphères respectives, à travailler à la promotion de sa condition.

À l'intérieur de nos cadres précis, il nous faut donc, pour remplir cette mission, atteindre le maximum de compétence qui ne peut s'acquérir, dans le contexte particulier de l'enseignement des sciences de base, que par la recherche.

La recherche ne permet cependant pas à tous de faire tous les jours de très grandes découvertes. Toutefois l'apport de toutes les petites découvertes est indispensable à la grande découverte. Chaque travail de recherches et chaque publication scientifique participe en effet à la préparation et à l'éclosion des découvertes majeures, résultantes habituelles d'un ensemble de découvertes antérieures.

La recherche scientifique dans notre milieu peut donc se légitimer même si nos chercheurs ne peuvent encore prétendre tous avoir la paternité de très grandes découvertes. Elle apporte en effet, malgré tout, des éléments puissants de formation professionnelle et participe à créer petit à petit ce que nous appelons le « climat » universitaire ; ce climat pourra favoriser à la longue, chez les nôtres, un épanouissement optimal qui se traduira par une production scientifique de classe.

---

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

---

CAS 31 — 353

par

Jean-Louis BONENFANT et Jean BEAUDOIN

*rédacteurs*

---

Un homme (dossier n° X79 834) âgé de 63 ans, sans passé pathologique familial ni personnel à signaler, est admis à la clinique d'urgence à 1 heure p.m., à la suite d'un accident de la circulation.

A son arrivée, il est semi-conscient, le pouls est à 124/min. ; la pression artérielle est de 75/? ; les extrémités sont froides, on observe des plaies à la figure et au cuir chevelu. L'œil gauche est complètement fermé par un hématome. Il n'y a pas d'écoulement de sang ni de liquide céphalo-rachidien par les oreilles ou le nez. L'examen neurologique en dehors des modifications de la conscience peut être considéré comme négatif. Les bruits du cœur sont faibles mais par ailleurs normaux et l'auscultation pulmonaire est sans particularité. L'abdomen ne présente rien d'anormal et il n'y a pas de sang dans les urines.

Cliniquement, le patient présente des signes évidents de fractures au coude, à la cuisse et à la cheville du côté droit. Une radiographie du crâne montre la présence d'un trait de fracture à l'occipital droit et des

radiographies des membres confirment la présence de larges foyers de fracture touchant le coude, la cuisse et la cheville du côté droit. L'hémoglobinométrie est de 12 g et l'hématocrite à 37.

Le traitement du choc est institué. Les plaies sont nettoyées et pansées et les membres atteints sont temporairement immobilisés dans des gouttières. Des transfusions sanguines et des substances vasopressives sont employées pour maintenir la pression artérielle au-dessus de 80 mm de Hg.

Peu après son arrivée, le patient vomit ; on place un siphon qui ramène du liquide gastrique et des particules alimentaires, mais pas de sang.

Progressivement, parallèlement à l'élévation de la pression artérielle, l'état de conscience s'améliore. Dans la soirée, à 9 heures 30, la pression artérielle est à 120/80, le pouls à 110/min. et le patient répond à son nom. L'examen neurologique demeure négatif.

A la cuisse, on note la présence d'un hématome qui a tendance à augmenter. On ne réussit à maintenir la pression artérielle qu'avec des transfusions et des substances vasopressives. La respiration devient difficile et s'accélère et on note la présence de râles bronchiques expiratoires.

A 1 heure 30 de la nuit, devant le peu de succès de la médication et la facilité avec laquelle le malade retombe dans le choc on décide d'intervenir au fémur droit. L'exploration permet de reconnaître un hématome qu'on évacue : il n'existe cependant pas de rupture de vaisseaux importants. A la fin de l'intervention, l'hémostase est satisfaisante. La perte sanguine totale est évaluée à 600 cm<sup>3</sup>.

Dans la période postopératoire, les signes pulmonaires s'exagèrent malgré une trachéotomie. La tension artérielle demeure au-dessous de 50 mm de Hg malgré un remplacement volumétrique suffisant à base de sang, de substituts et de solutés. Le pouls demeure rapide et des examens neurologiques fréquents sont toujours négatifs, abstraction faite de la détérioration de l'état de conscience. Le patient décède cyanosé à 6 heures 45 a.m.

*Docteur Jean-Guy Martel :*

Nous sommes en présence d'un patient de 63 ans décédé en moins de vingt heures à la suite de traumatismes multiples. Par l'histoire

clinique qui nous est donnée, nous sommes en mesure d'établir au moins trois éléments qui, possiblement, ont pu contribuer à rendre fatale l'évolution de ce cas : le choc, le traumatisme crânien, et finalement les fractures des membres. En discutant de l'importance et de la probabilité de chacun de ces trois facteurs, nous essaierons de mettre en évidence celui qui seul on par ses complications fut la cause principale du décès.

*Le choc :*

Le choc est un syndrome d'étiologie variée mais dont l'expression clinique est cependant constante. Le patient est anxieux, parfois agité, les téguments sont pâles, les extrémités froides et moites, occasionnellement cyanotiques. La respiration est superficielle et rapide, le pouls petit et accéléré. La tension artérielle est toujours basse sans valeur limite absolue, variable d'ailleurs selon le sujet. La diminution du débit urinaire, la subnormalité de la température sont des manifestations moins frappantes. Les nausées et les vomissements font fréquemment partie du tableau. Le choc seul suffit parfois à abaisser le niveau de conscience par l'anoxie cérébrale qu'il entraîne.

Diverses classifications du choc ont été proposées, soit étiologiques soit physiopathologiques. Rappelons qu'on peut le considérer sous deux aspects distincts : le choc primaire et le choc secondaire.

Le choc primaire ou neurogénique, simple réflexe neurovasculaire, occasionné par la douleur, l'émotion, ou par les influx nerveux originant du siège du traumatisme. Dans ce cas, on a l'image caractéristique du choc qui est rapide, immédiat et transitoire. L'hématocrite abaissé signe le phénomène du transfert liquidien, qui s'effectue grâce à la chute de tension intravasculaire. La balance liquidienne en elle-même est intacte.

A côté de ce choc primaire de courte durée, presque toujours bénin, il y a ce qu'on a convenu d'appeler le choc secondaire ou hypovolémique, traumatique ou chirurgical. L'étiologie en est multiple, mais peut se ramener au problème de la baisse relative ou absolue du volume sanguin. L'hémorragie, la perte de plasma, la perte d'eau et d'électrolytes en sont les causes les plus évidentes. Le choc qui survient à la suite d'une perturbation pathologique du système cardio-vasculaire est de

nature plus complexe et ne sera pas discuté ici puisqu'il est apparemment hors de cause.

Dans le cas présent, l'image du choc était caractéristique : téguments pâles et froids, tension artérielle à 75 mm de Hg et pouls à 124. On sait qu'à la suite de traumatismes il y a toujours intrication des divers mécanismes du choc. Ici, la perte sanguine difficilement évaluable, les réflexes originant des foyers de fracture ont contribué chacun pour leur part à provoquer l'état de choc. Ce qui s'explique plus difficilement c'est qu'en dépit de la thérapeutique active qui fut employée, le patient soit retombé en état de choc après une courte période d'amélioration. Il est logique de penser que le traitement intensif appliqué aurait du avoir raison de l'état du choc. On sait cependant que dans les cas où l'hypotension se prolonge indûment, on peut parvenir au stage de choc irréversible. Un débit cardiaque qui demeure bas pendant plusieurs heures entraîne un certain degré d'anoxie tissulaire suffisant pour produire une hyperperméabilité capillaire, avec comme conséquence une perte de liquide, une diminution du volume sanguin, une chute de la tension et l'aggravation de l'état primitif. Il s'établit alors ce qu'on a appelé le cercle vicieux du choc, avec mort à courte échéance par défaillance cardiaque.

En faveur de la mort par choc grave irréversible, on ne trouve que la durée un peu longue il est vrai du collapsus périphérique. On note en effet que ce n'est qu'après plusieurs heures qu'il y eut rétablissement de la tension à un niveau satisfaisant. Par contre la réponse favorable qui fut finalement obtenue dans la soirée, le maintien de la tension au dessus de 80 mm de Hg pendant la période critique, et l'amélioration clinique qui fut observée sont autant de facteurs qui nous font rejeter cette première hypothèse. Dans le même ordre d'idée, on peut considérer quelques facteurs qui auraient pu contribuer à l'irréversibilité du choc : un patient de 63 ans sans antécédents pathologiques il est vrai, peut très bien présenter à la suite d'un traumatisme, un état d'ischémie myocardique aiguë. Le degré d'anoxie tissulaire qui existe déjà chez un sujet en choc peut suffire à conditionner un infarctus, surtout si l'on considère le facteur du *stress* agissant sur un myocarde déjà touché par l'anoxie. Les manifestations cliniques peuvent dans ce cas

se ramener au seul choc rebelle au traitement ; l'absence de douleur s'expliquant par l'état de conscience diminué du patient. Même si nous tenions à en signaler la possibilité, il faut avouer cependant le manque de facteurs probants : pas d'électrocardiogramme, pas d'examen de laboratoire. Si la possibilité existe, la probabilité demeure faible.

Un autre phénomène compatible avec l'irréversibilité du choc serait la tamponnade cardiaque par hémorragie intrapéricardique. Le manque de signes évidents nous la fait rejeter d'emblée ; pas d'hypertension veineuse, pas d'hypertrophie rapide du foie, pas de bruit de galop.

Nous considérons donc que le choc en lui-même n'a pas été le facteur décisif du décès sans qu'il y ait eu quelque autre facteur pathologique associé. Nous abandonnons l'hypothèse de l'infarctus par manque de preuves concluantes.

*Le traumatisme crânien :*

L'importance du traumatisme crânien chez ce patient nous amène à considérer des faits bien précis : par quels mécanismes une fracture du crâne peut-elle entraîner la mort dans un délai aussi court ? Nous discuterons de l'hémorragie sous-durale, épidurale et intracérébrale et des lésions cérébrales avec les complications qui en résultent.

L'hématome épidural se produit généralement au dépens de la méningée moyenne et donne lieu à une symptomatologie assez caractéristique. L'état de conscience déjà amoindrie par la commotion primitive, après s'être rétabli pendant quelques heures se détériore par la suite. Le pouls est lent, la respiration stertoreuse ou même de type Cheyne-Stokes. Des convulsions focales ou généralisées se produisent souvent et l'hémiplégie s'installe progressivement. La pupille se dilate du côté comprimé, le coma progresse et le patient décède.

L'hématome sous-dural suit la même évolution et donne une image clinique à peu près identique. L'intervalle libre entre le traumatisme et l'apparition des symptômes est cependant plus long. Une complication de l'hématome sous-dural mérite d'être signalée : c'est la hernie du lobe temporal vers la fosse postérieure par la fente cérébrale de Bichat.

L'hémorragie intracérébrale massive peut amener la mort en quelques heures. Ici encore les signes cliniques sont ceux de toute hémorragie cérébrale : coma, hémiplégie.

L'œdème cérébral résultant de la contusion du cerveau, sans autres manifestations hémorragiques peut également être fatal par les phénomènes mécaniques qu'il entraîne : compression de structures vitales, hernie des diverses parties selon le siège de l'œdème. Cliniquement, en plus des signes d'hypertension intracrânienne : pouls lent, pression artérielle élevée, vomissements, œdème papillaire on observera les signes caractéristiques de la hernie. Ainsi dans le cas de la hernie des amygdales cérébelleuses par le trou occipital, on notera une dilatation des pupilles, une altération de l'état de conscience et la mort par arrêt respiratoire.

Nous ne croyons pas utile ici de discuter plus longuement des diverses hypothèses en rapport avec le traumatisme crânien. L'absence de tout signe neurologique de localisation tout au long de l'évolution, l'état du pouls et de la tension nous incitent à éliminer cette possibilité. Seule la diminution de l'état de conscience et les vomissements légers pourraient se rattacher à une lésion pathologique intracrânienne. Nous notons cependant que l'état ou fond d'œil n'a pu être jugé en raison de l'hématome de la région orbitaire.

#### *Les fractures :*

Par l'histoire clinique et l'examen radiologique, nous savons que le patient présentait de larges foyers de fracture au coude, à la cuisse et à la cheville du côté droit. Selon Watson-Jones, les complications fatales survenant à la suite de fractures peuvent être classifiées chronologiquement de la façon suivante : le choc sera fatal dans les trois premières heures, l'embolie pulmonaire thrombotique dans les trois premières semaines. Le choc a été déjà discuté, l'embolie thrombotique est hors de question. Il reste l'embolie graisseuse.

Les embolies graisseuses résultent presque toutes de traumatismes et plus particulièrement de fractures. Sur 100 cas analysés par Warren, 92 suivaient une fracture dont 82 une fracture du fémur et du tibia. Les conditions nécessaires à la production des embolies graisseuses sont d'abord la mobilisation de tissus graisseux par le traumatisme, la présence de veines ouvertes et enfin la pression tissulaire locale. On sait que la moelle osseuse communique directement avec le système veineux ; liquéfiée par le traumatisme osseux important, elle pourra facilement

s'introduire dans le courant sanguin. Une autre théorie veut que les graisses plasmatiques soient transformées de leur état d'émulsion par l'histamine libérée au niveau des tissus traumatisés.

Pour être fatale dans un temps relativement court, comme dans le cas présent, l'embolie graisseuse doit se faire soit au cerveau, soit aux poumons. On sait, par la pathologie, qu'au cerveau, le processus embolique se fait d'une façon disséminée, diffuse, sous forme de micro-embolies. Il y a donc absence de signes neurologiques précis de localisation, et l'expression clinique est le plus souvent impossible à distinguer du choc. Aux poumons, l'occlusion vasculaire multiple entraîne une augmentation de la perméabilité capillaire. L'hématose pulmonaire se trouve diminuée, l'anoxie tissulaire s'installe et les mécanismes du choc secondaire se déclenchent.

Chez notre patient, on note plusieurs points compatibles avec la production d'une embolie graisseuse, soit les fractures des os longs et surtout la fracture du fémur et l'hématome qui progresse dans la cuisse droite fournissant l'hypertension tissulaire. D'autre part l'évolution générale où la notion de choc domine malgré le traitement, les signes pulmonaires et finalement la cyanose terminale sont autant de points de concordance clinique. C'est par l'embolie graisseuse que nous croyons pouvoir expliquer d'une façon satisfaisante pourquoi, à peine sorti de son choc, notre patient y retombe aussitôt malgré les traitements appropriés. La courte évolution de la maladie nous incite à favoriser surtout la possibilité d'embolie graisseuse au cerveau, malgré les signes pulmonaires. Il n'y a pas d'incompatibilité cependant à ce que l'embolie se soit produite à la fois au cerveau et aux poumons.

#### CONCLUSION

Devant cette histoire de mort rapide chez un traumatisé, nous avons donc cru bon d'éliminer comme causes ce qui nous semblait moins probable : le choc en lui-même et le traumatisme crânien avec ses complications immédiates. L'hypothèse de l'infarctus demeure impossible à prouver. En conséquence l'embolie graisseuse comme cause du décès est celle qui nous paraît être le plus en concordance avec l'évolution

générale de la maladie de même qu'avec les signes physiques qui nous étaient fournis.

*Diagnostic clinique :*

Choc irréversible.

Embolies graisseuses.

*Diagnostic du docteur Jean-Guy Martel :*

Embolies graisseuses au cerveau et aux poumons.

RAPPORT DU PATHOLOGISTE :

*Docteur Jean-Louis Bonenfant :*

L'autopsie (A-61/60) a été pratiquée trois heures et demie après la mort, sur le cadavre d'un sexagénaire admis à l'hôpital pour un traumatisme crânien et des fractures du fémur et cou-de-pied droits.

A l'examen du crâne, on note à la région occipito-pariétale droite une tuméfaction mollasse de 15 cm de diamètre. Au pourtour de l'œil droit, il y a une large ecchymose de huit cm de diamètre. Le coude droit est déformé, gonflé et crépite à la palpation. Présence de larges ecchymoses au pli du coude et à la surface interne de l'avant-bras droit. La surface dorsale de la main droite est œdématisée. A la face antérieure de la cuisse droite, il y a une incision récente de 29 cm et à la face postéro-latérale de cette cuisse, une autre incision de cinq cm. La jambe et la cheville droite sont enfermées dans un appareil plâtré.

La boîte crânienne présente une fracture qui s'étend de la suture lamboïde, à environ un cm de la suture sagittale, intéresse le pariétal droit, oblique vers la bosse fronto-latérale pour se terminer à l'arcade orbitaire droite. Cette fracture est complète.

Le cerveau (1 600 grammes) présente une suffusion hémorragique des méninges, intéressant surtout l'hémisphère cérébral mais plus accentuée dans la région occipito-temporo-pariétale.

A l'examen histologique, les capillaires intracérébraux, pulmonaires interstitiels, intramyocardiques, spléniques, glomérulaires, contiennent des gouttelettes soudanophiles, de nature lipidique (figures 1 et 2).

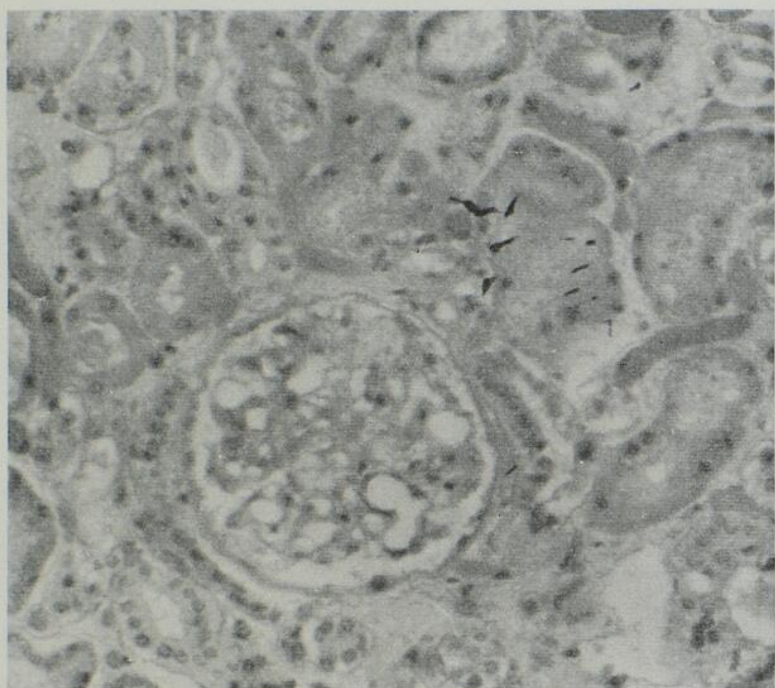


Figure 1. — Gouttelettes graisseuses dans les capillaires intraglomérulaires du rein (H.D. 61/60).

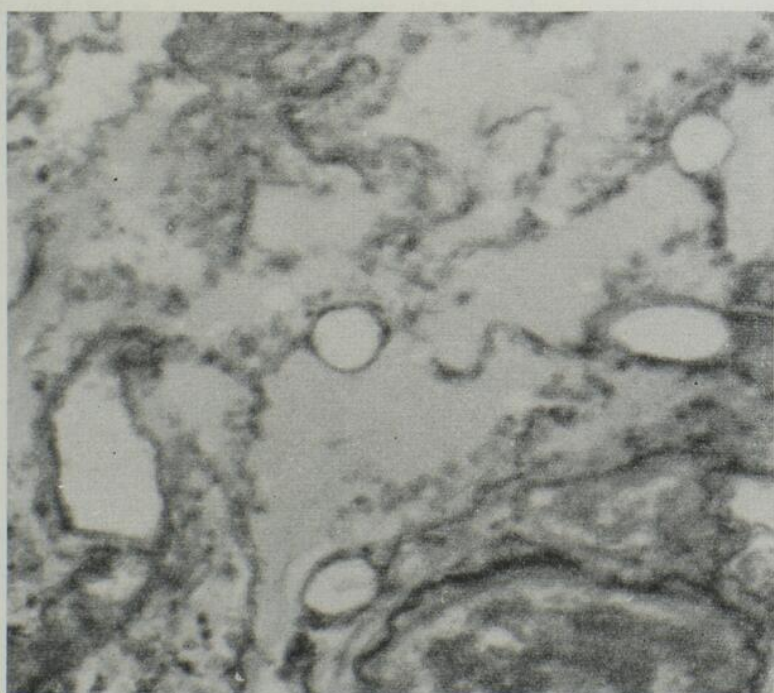


Figure 2. — Dilatation des capillaires interstitiels pulmonaires par une gouttelette lipidique (H.D. 61/60).

Il y a en plus :

- une stase aux lobes inférieurs pulmonaires  
(poumon droit 850 grammes, gauche 660 grammes) ;
- quelques follicules tuberculeux à l'un des sommets pulmonaires ;
- un minuscule adénome papillaire du rein ;
- une atrophie graisseuse pancréatique ;
- une hypertrophie bénigne de la prostate.

*Diagnostic anatomique :*

Embolies graisseuses.

Fracture du crâne.

Fracture du fémur droit.

*Commentaires :*

L'embolie graisseuse est généralement associée à une fracture d'un os important, le plus souvent le fémur et la présence d'un hématome augmente encore sa fréquence. La mort s'explique par la défaillance brusque du ventricule droit, par suite d'un blocage mécanique des vaisseaux pulmonaires par des gouttelettes graisseuses. L'association d'un état de choc favorise cette défaillance.

---

# HISTOIRE DE LA MÉDECINE

---

MICHEL SARRAZIN : UN DOCUMENT INÉDIT

par

Sylvio LEBLOND

---

Arthur Vallée, dans sa biographie de Michel Sarrazin, publiée en 1927, écrit en pages 81 et 82 ce qui suit :

« La réorganisation de l'Académie des sciences suffirait à prouver tout l'intérêt que l'on portait aux sciences dans le Paris de Louis XIV. Les noms de quelques-uns des académiciens établissent sans contredit la haute valeur de cette société, peut-être jamais plus florissante qu'à cette époque. En voici un certain nombre dans tous les domaines, représentant l'élite du moment : Tournefort, Maupertuis, Réaumur, de Fontenelle, les Bernouillis, Halley, Cassini, Bœrhaave, Varignon, Rømer, Pierre le Grand, Mariotte, Marchant, Malebranche, de la Hire, Antoine et Bernard de Jussieu, voire même Newton, nommé associé étranger, l'année où Sarrazin devient membre correspondant, soit en 1699, et exactement pour ce dernier le 4 mars. »

Ce dont Vallée ne parle pas et ne signale nulle part dans son volume, c'est que Sarrazin était, en date du 30 mai 1699, nommé « Médecin Botanique du Roy dans la Nouvelle-France avec Honneurs Privilèges préminence droigts et autorités Concernant le dit employ. »



Le parchemin lui annonçant cette nomination (figure 1) et reproduit ci-dessous, se lit ainsi :

EDIT-1

*Lettre de la Chancellerie — Vingt sols.*

Guy Crescent Fagon, Conseiller du Roy en ses Conseils d'Etat et privé premier médecin de Sa Majesté, surintendant du Jardin Royal des Plantes ay avis à tous ceux qui ces présentes Lettres verront. Salut le feu Roy Louis treize de Glorieuse mémoire ayant par son Edit du mois de janvier 1626 enregistré au parlement le huit juillet de la mesme année, ordonné l'établissement d'un jardin des plantes médecinales à Paris a accordé la surintendance du dit Jardin au Sr hérouard pour lors son premier médecin et à ses successeurs premiers médecins et nom à autres avec pouvoir de nommer et Commettre telles personnes qu'ils Jugeront à propos et agréables à Sa Majesté pour la direction Culture et Conservation du dit Jardin Demonstration public des dittes plantes atel jour qu'il seroit par luy ordonné et de nommer et commettre des personnes Intelligentes pour la recherche et recouvrement des plantes et semences tant domestiques questrangères et Sa Majesté ayant par un autre Edit du mois de may 1635 enregistré en la Chancellerie le quinze may la mesme année, et à la Chambre des Comptes le douiesme octobre 1638 confirmé le dit Establissement du dit Jardin Royal au faubourg St-Victor Lès paris et la surintendance du dit Jardin accordé au dit Sr hérouard son premier médecin et à ses successeurs, et le Roy ayant voulu par sa Déclaration du mois de Septembre 1646 et Par un arrest du Conseil d'Etat, le quinze avril 1647 Confirmer la Surintendance du dit Jardin au Sr Veaur(t)ier son premier médecin, et par son Edit du mois de may 1653 enregistré au parlement le trois Juillet de la mesme année maintenir le Sr Vallet aussy son premier médecin dans la Surintendance du dit Jardin Royal et enfin Sa Majesté ayant par son règlement fait à marly le sept janvier de la présente année voullu nous establir dans la Surintendance entière du dit jardin Royal et des droicts accordés à ses premiers médecins par les précédents Edits de Création du dit Jardin Royal du mois de janvier 1626 et 1635, et par les Edits et arrests

consécutifs ; et Particulièrement Nous accorder le pouvoir de choisir telles personnes que nous Jugerons à propos agréables à Sa Majesté Pour la culture démonstration et recherches des Plantes médecinales tant Domestiques questrangères. A ces causes jugent qu'il est de nostre debvoir et de lacquit de notre charge de ne rien négliger de ce qui peut augmenter la Cognoissance des Plantes estrangères et de leurs vertus dont la Découverte peut estre d'une Grande Utilité au public et sachant (par notre) propre expérience que la Nouvelle France en produit un grand nombre qui ne ce trouvent point icy et qui sy peuvent aysément Cultiver, et aprivoiser, et Estant bien Informés par les bons raports qui nous ont été estés faicts, et par les plantes et graines que le Sr pierre Sarazin nous a envoyées pour le Jardin Royal de la Cognoissance Particulière qu'il en a de sa Capacité, Suffisance et expérience du faict de la médecine Religion Catolique Apostolique et Romaine et ses bonnes Vie mœurs et zèle pour le Service du Roy et du public Nous en Conséquences du pouvoir à Nous Donné par Sa Majesté et pour Satisfaire aux Intentions de sa ditte Majesté avons nommé et commis et nommons et Commettons par Ces présentes le dit Sr pierre Sarazin pour faire la recherche des Plantes de la Nouvelle France, et nous en envoyer les racines et Semences Pour le Jardin Royal des Plantes de Sa Majesté en qualité de Médecine Botanique du Roy dans la Nouvelle France avec Honneurs Privilèges préminence droigts et autorités Concernant le dit employ. Dont nous prions Messieurs les Gouverneurs et Lieutenants de Roy de vouldoir bien le faire jouir paisiblement Conformément à l'Intention de Sa Majesté en foy de quoi nous avons signé Ces présentes lettres de nostre main et faict aposer le Sceau de nos Armes, et Contresigner par nostre Secrétaire ordinaire faicts à Versailles, le Roy y estant le trantiesme may mil six cent quatre vingt dix neuf.

FAGON

Par monseigneur D'ERB.

On remarque que Fagon appelle Sarrazin Pierre et non Michel.

On ne trouve nulle part que Michel Sarrazin ait aussi porté le nom de Pierre.

A la Mairie de Nuits-Saint-Georges, autrefois Nuits-sous-Beaune, pays natal de Sarrazin, on ne possède plus l'acte de baptême de Sarrazin.

Les registres de cette localité ont été en partie détruits pendant la Révolution française, et ceux qui couvrent la période allant du 28 avril au 14 octobre 1659 manquent. Sarrazin serait né le 5 septembre de la même année.

Au Muséum d'Histoire Naturelle, l'ancien Jardin des Plantes, de Paris, le Conservateur, G. Duprat, nous communique qu'étant donné la notoriété de Michel Sarrazin à cette époque, ses nombreux travaux et rapports, tant à l'Académie des sciences, qu'au Jardin des Plantes, et l'absence de tout autre Sarrazin qui aurait pu prêter à confusion, il ne peut s'agir que de Michel Sarrazin, même si Fagon l'appelle Pierre.

Le seul autre Sarrazin que signalent les Ahern, dans leurs *Notes pour servir à l'Histoire de la médecine dans le Bas-Canada*, s'appelait Nicolas. Il avait vécu à Saint-Thomas de Montmagny et à Charlesbourg et il était mort en 1701. On ne retrouve pas qu'il se soit occupé de botanique.

Le professeur Lavier, secrétaire général de l'Institut de médecine tropicale de Paris, qui s'intéresse à l'histoire de la médecine française d'outre-mer, prépare un travail sur Michel Sarrazin pour le prochain Congrès de l'Association des médecins de langue française du Canada qui aura lieu à Québec et à Paris en 1961.

Le professeur Lavier, dans ses recherches aux Archives nationales, à Paris, à travers les registres du Canada qui couvrent la période où vivait Sarrazin, n'a pas trouvé de Sarrazin qui s'appelât Pierre. Cependant il y existe une correspondance suivie entre Fagon et Michel Sarrazin.

Il existe, à Paris, non loin de l'ancienne école de médecine, une rue Pierre-Sarrazin. Ce Pierre Sarrazin vivait au XIII<sup>e</sup> siècle, et on retrouve, d'après le professeur Lavier, ce nom de rue dans les registres de Paris en l'année 1511.

Fagon aurait-il été distrait par ce souvenir et aurait-il écrit Pierre au lieu de Michel ? Nous n'avons pas d'autre explication à donner.

Le document reproduit ici est la propriété du docteur Paul de Varennes, chef du département de radiologie à l'Hôtel-Dieu Saint-Vallier de Chicoutimi, un descendant de Sarrazin.

Charlotte-Louise-Angélique Sarrazin de l'Étang avait épousé, à l'âge de 19 ans, Jean-Hippolyte Gauthier de Varennes, qui s'était

distingué à la bataille des plaines d'Abraham. Il périt en mer, en 1761, lorsque le navire qui le transportait en France, l'*Auguste*, fit naufrage. Il laissait une veuve, trois fils et une fille. Deux de ces fils ont fait souche au Canada et ont transmis à leurs descendants le souvenir de celui qui fit honneur à la Médecine et aux Sciences canadiennes à l'époque française.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. AHERN, Michael-John, et AHERN, Georges, Notes pour servir à l'Histoire de la Médecine dans Bas-Canada, p. 476, Québec, 1923.
  2. LAVIER, G., Lettre personnelle.
  3. VALLÉE, Arthur, Michel Sarrazin, pp. 5, 81 et 82, Québec, 1927.
  4. Mairie de Nuits-Saint-Georges, Lettre personnelle de l'adjoint Délégué.
-

# MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES

---

## LE DÉCLENCHEMENT DU TRAVAIL \*

par

**Charles BOILARD**

*assistant dans le Service de gynécologie et d'obstétrique  
de l'Hôtel-Dieu de Québec*

---

*M.D.* : Comment définissez-vous le déclenchement du travail ?

*Dr B.* : C'est la stimulation du travail avant le début de son arrivée normale.

*M.D.* : Ses indications sont-elles fréquentes ?

*Dr B.* : Non, je ne le crois pas. Mais, dans un petit nombre de grossesses, il est un important moyen de réduire la mortalité maternelle et fœtale.

*M.D.* : Quelles sont les méthodes d'induction ?

*Dr B.* : Il y a deux méthodes d'induction :

- 1° L'induction chirurgicale par la rupture des membranes ;
- 2° L'induction médicale par le pitocin ou le syntocinon.

---

\* Travail présenté à la journée médicale de l'Hôtel-Dieu de Québec le 1<sup>er</sup> octobre 1960.

*M.D.* : Que pensez-vous des autres moyens préconisés ?

*Dr B.* : Les bougies, les ballons, les tubes stomacaux rigides, l'huile de castor, les lavements, les bains chauds et le sulfate de quinine ont peu de chose à faire dans le déclenchement du travail. Les uns sont dangereux et les autres sont inefficaces. Je crois que l'association du syntocinon et de la rupture des membranes est la meilleure méthode.

*M.D.* : Quelles sont les indications du déclenchement du travail ?

*Dr B.* : Elles sont multiples :

- 1° La pré-éclampsie et l'éclampsie ;
- 2° Le saignement ;
- 3° La rupture prématurée des membranes ;
- 4° Les maladies aiguës ou chroniques ;
- 5° Les maladies hémolytiques du nouveau-né ;
- 6° La mort intra-utérine avec afibrinogénémie ;
- 7° La mort intra-utérine répétée ;
- 8° Un travail rapide ;
- 9° La postmaturité ;
- 10° La dystocie ;
- 11° La méthode élective.

*M.D.* : Oui, en effet, elles sont nombreuses et plus nombreuses que je ne le croyais. Pourriez-vous me donner des précisions sur la deuxième indication ?

*Dr B.* : Oui, avec plaisir. Prenez, par exemple, le cas de l'hémorragie accidentelle. Le grand danger ici c'est l'afibrinogénémie si le saignement dure plus de douze heures. Nous provoquons donc le travail par la rupture des membranes qui, en même temps, diminuera la tension intra-utérine et empêchera l'entrée en trop grande quantité de thromboplastine dans le sang. Le déclenchement est aussi très avantageux lorsque nous sommes en présence d'une hémorragie due à la rupture d'un sinus marginal. Je l'emploie aussi dans le placenta prævia, lorsque celui-ci est bas situé ou encore marginal.

*M.D.* : Vous servez-vous du pitocin dans l'hémorragie accidentelle ?

*Dr B.* : Oui, mais seulement après la rupture des membranes.

M.D. : Que pensez-vous de l'induction élective ?

Dr B. : Je sais que dans plusieurs centres l'on s'en sert sur une haute échelle ; pour ma part, j'en limiterais les indications. Je vois très bien son application dans le travail rapide ou encore dans les cas où la parturiente demeure loin de l'hôpital.

M.D. : Je serais porté à l'employer plus fréquemment !

Dr B. : Moi aussi, mais il y a des dangers.

M.D. : Certaines maladies chroniques commandent aussi l'induction du travail ?

Dr B. : Nous avons, associés à la grossesse, le diabète, l'hypertension essentielle et les maladies rénales. Comme vous le savez, le diabète tue le fœtus *in utero*. Il y a donc indication de faire une induction ou une césarienne et ce, d'autant plus à bonne heure que le diabète est plus grave.

M.D. : Et par ce moyen, vous sauvez des bébés !

Dr B. : C'est certain, oui.

M.D. : Vous employez le déclenchement du travail dans l'érythroblastose fœtale ?

Dr B. : Oui, on doit connaître le Rh de toute femme enceinte. Si celle-ci a un Rh négatif et que celui du mari est positif, le dosage des anticorps, chez la mère, doit être connu. Si la réaction est positive à un titrage de 1/128f ou 1/256f, il est indiqué de faire une induction ou une césarienne. Il faut considérer, dans ces cas, l'âge de la grossesse, les antécédents et la rapidité de l'augmentation des anticorps.

M.D. : Je sais que vous auriez beaucoup d'autres choses à dire sur les indications, mais le temps presse. J'aimerais vous entendre résumer les contre-indications.

Dr B. : Si vous avez un morceau de craie, je vais vous les écrire sur ce tableau noir.

M.D. : Tenez, voici.

Dr B. : 1. Pitocin :

a) Parité élevée ,

- b) Chirurgie antérieure :
    - i Césarienne ;
    - ii Myomectomie ;
    - iii Plastie ;
  - c) Grande distension de l'utérus.
2. *Rupture des membranes* :
- a) Siège ;
  - b) Un col non mûr ;
  - c) Tête non engagée.
3. *Médicale et chirurgicale* :
- a) Mauvaise position ou présentation ;
  - b) Disproportion.

*M.D.* : Quand considérez-vous que le col est mûr ?

*Dr B.* : On dit que le col est mûr lorsqu'il est mou, effacé à 50 ou 60 pour cent à deux ou quatre centimètres.

*M.D.* : Vous arrive-t-il de faire un déclenchement du travail lorsque le col n'est pas mûr ?

*Dr B.* : C'est une bonne question ! Oui, quelquefois, dans les cas de toxémie par exemple. Avec le pitocin, on peut réussir à préparer le col. Si on renouvelle le pitocin, 4 à 36 heures plus tard, le travail débutera. Il est certain qu'il peut y avoir des échecs.

*M.D.* : Considérez-vous le déclenchement du travail comme dangereux ?

*Dr B.* : Je le considère comme dangereux mais aussi comme une arme très utile. Il est préférable de toujours consulter un confrère.

*M.D.* : Quels dangers voyez-vous dans l'usage du pitocin ?

*Dr B.* : Il y a, d'abord, la rupture utérine ou la déchirure du col ; les hémorragies par séparation prématurée du placenta ou par atonie utérine dans le *post-partum* et les accidents qui peuvent survenir chez le fœtus, comme l'hémorragie cérébrale, l'asphyxie et la prématurité.

*M.D.* : Vous me faites peur.

*Dr B.* : Peut-être, mais il est facile de prévenir toutes ces complications si certaines précautions sont prises. Le déclenchement doit se faire dans un milieu hospitalier après consultation avec un confrère. Il faut la présence de l'obstétricien en permanence, qui prendra la pression artérielle, auscultera le cœur fœtal et appréciera l'intensité et la durée des contractions utérines.

*M.D.* : Ce n'est pas facile pour l'obstétricien de rester pendant des heures avec sa patiente. Le danger de la rupture des membranes, c'est le prolapsus du cordon ?

*Dr B.* : Oui, et aussi l'infection si, après la rupture des membranes, le pitocin ne peut influencer le muscle utérin.

*M.D.* : Il y a donc des inconvénients au déclenchement ?

*Dr B.* : En effet. Entre autres, c'est plus douloureux pour la patiente. Le travail peut se prolonger ; il faut une grande surveillance et, quelquefois, il y a faillite.

*M.D.* : Vous servez-vous du pitocin intramusculaire ?

*Dr B.* : Quelquefois, j'emploie une unité toutes les vingt minutes et je fais six injections.

*M.D.* : Préférez-vous la voie intraveineuse ?

*Dr B.* : Oui, c'est plus efficace. — J'emploie une unité de syntoninon par 100 cm<sup>3</sup> de diluant. Je commence avec dix gouttes et j'augmente le débit jusqu'à trente gouttes à la minute. Il faut toujours continuer le médicament durant le troisième stade et aussi trente à soixante minutes, au rythme de soixante à quatre-vingts gouttes à la minute.

*M.D.* : Pourquoi continuez-vous le pitocin après le troisième stade ?

*Dr B.* : Pour prévenir l'inertie utérine qui conduit à l'hémorragie. Il faut se rappeler que les contractions ont été provoquées artificiellement, n'est-ce pas ?

*M.D.* : Mon cher docteur, nous devons clore ici notre entretien, car le temps mis à notre disposition est terminé.

*D<sup>r</sup> B.* : Si vous avez aimé cet entretien, il me fera plaisir de revenir si vous m'en faites la demande.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BURNETT, L. F., et COSGROVE, S. A., Observations on intravenous use of pitocin in obstetrics, *J. Michigan Med. Soc.*, **50** : 33, 1951.
  2. COOKE, W. R., Observations on various modes of treatment of eclampsia, *South Med. J.*, **45** : 654, 1952.
  3. FRIEDMAN, D. D., Induction of labor in eclampsia, *Am. J. Obst. & Gynec.*, **65** : 1293, 1953.
  4. HANLEY, B. J., Amniotomy for elective induction of labor at or near term, *West Surg.*, **59** : 262, 1951.
  5. MAUZY, C. H., et DONNALLY, J. F., Induction of premature labor by means of pitocin in patients with toxemia of pregnancy, *Am. J. Obst. & Gynec.*, **64** : 557, 1952.
  6. PARKER, J. C., et ROBERTS, L. W., Intravenous pitocin in the management of toxemia of pregnancy, *Am. J. Obst. & Gynec.*, **68** : 518, 1954.
  7. REYCRAFT, J. L., Induction of labor, *Am. J. Obst. & Gynec.*, **61** : 801, 1951.
  8. TOMIS, A. B., et SHAY, I. A., Intravenous pitocin and the unripe cervix, *Obst. & Gynec.*, **3** : 67, 1954.
  9. WILLSON, J. R., Elective induction of labor : Is it justifiable in normally pregnant women ? *Am. J. Obst. & Gynec.*, **65** : 8481, 1953.
-

# PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

---

## LA RÉGULATION DE LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE

---

### Confrontation clinique (*suite et fin*) \*

par

Jean-Yves McGRAW, M.D., D.Sc.

---

#### 2. Glandes endocrines :

Connaissant l'importance primordiale de l'influence hormonale dans la régulation de la résistance capillaire normale, nous n'aurons aucune difficulté à admettre la réalité de ces mêmes actions hormonales dans ses variations pharmacologiques. Si, en effet, les sécrétions des glandes endocrines suffisent à doses physiologiques, à expliquer les variations normales de la résistance capillaire et même, à l'occasion, à déclencher des perturbations importantes dans la courbe normale de la résistance capillaire, il ne peut faire aucun doute que, présentes dans l'organisme à des doses supraphysiologiques ou pharmacologiques, ces mêmes substances pourront, en dehors toutefois évidemment de l'apparition de mécanismes compensateurs, déterminer des variations importantes de la résistance capillaire.

---

\* Cf. *Laval médical*, 31 : 220, (février) 1961.

L'augmentation comme la diminution, dans l'organisme, de la concentration normale d'une substance hormonale, ou du moins de son activité, pourra toujours être rattachée soit à une cause interne et pathologique ou soit encore à une cause externe et thérapeutique. Il a déjà été possible de vérifier, en effet, au cours de l'étude des variations pathologiques de la résistance capillaire (deuxième expérience) que toute anomalie apportée à la sécrétion, à l'utilisation ou enfin à l'excrétion d'une substance hormonale entraîne de semblables perturbations au niveau de la résistance capillaire, qui se traduiront toujours suivant le cas, subordonnée évidemment au degré de prédominance de la fonction, par une exaltation, au cours d'un hyperfonctionnement, ou encore par une diminution, au cours d'un hypofonctionnement, de l'action physiologique de l'hormone intéressée sur la résistance capillaire.

Comme complément à l'étude de ses variations pathologiques, il nous a également été possible d'observer, en clinique, l'action pharmacodynamique de certaines sécrétions endocriniennes sur la résistance capillaire. L'action extrêmement dépressive de la thyroxine, dont l'administration, chez le sujet sain, est immédiatement suivie d'un fléchissement passager de la résistance capillaire (deux cas : augmentation de la fragilité capillaire de 6,9 à 10,4 pétéchies ou diminution de la résistance capillaire de 16,2 à 12,6 cm de Hg), a de cette façon pu être vérifiée cliniquement. Ainsi, dans deux cas d'anorexie sévère où l'hormone thyroïdienne avait été prescrite pour stimuler l'anabolisme, l'incompatibilité de la dose utilisée, en plus de provoquer par son effet catabolique marqué une exagération importante du métabolisme basal, s'est traduit par une chute momentanée évidente de la résistance capillaire (valeur moyenne de 14,8 pétéchies).

Il en a été de même chez deux patients obèses, où l'exagération de la dose catabolique utilisée a effectivement entraîné une certaine diminution de la résistance capillaire (valeur moyenne de 13,2 pétéchies).

Enfin la diminution importante de la résistance capillaire obtenue après administration massive de thyroxine au cours d'une poussée myxœdémateuse aiguë postopératoire (augmentation du nombre de pétéchies de 3,2 à 12,4 pétéchies) ne laisse aucun doute sur la réalité de l'intervention possible de l'hormone thyroïdienne dans les variations

pharmacologiques de la résistance capillaire. Une constatation identique peut d'ailleurs être faite au cours du traitement d'un myxœdème chronique où, pour une raison ou pour une autre, la dose de thyroxine administrée devient excessive, brisant ainsi l'équilibre artificiellement conçu (deux cas : diminution de la valeur moyenne de 20,5 cm de Hg à 14,2 cm de Hh).

Dans tous les cas précédemment décrits, la meilleure preuve de l'influence de l'hormone thyroïdienne sur la chute de la résistance capillaire observée, ou encore de l'importance de son rôle dans les variations pharmacologiques de la résistance des capillaires, est peut-être révélée, toutefois, par l'effet favorable observé à ce niveau par la suppression du traitement inducteur.

D'autre part, l'administration de cortisone ou de l'un de ses dérivés, quelque en soit l'indication thérapeutique, se traduira également par une exaltation de son action physiologique et s'accompagnera toujours d'une augmentation sensible de la résistance capillaire. Telles sont les constatations faites chez le sujet normal (quatre cas : diminution de la fragilité capillaire moyenne de 7,5 à 3,6 pétéchies, ou augmentation de la résistance capillaire de 15,2 à 24,5 cm de Hg, après seulement 300 mg de cortisone) et maintes fois vérifiées au cours du traitement d'affections aussi variées que le choc (trois cas : valeur moyenne de 2,5 pétéchies), la maladie d'Addison (deux cas : diminution de la fragilité capillaire de 17,8 à 9,2 pétéchies, ou augmentation de la résistance capillaire de 8,4 à 17,2 cm de Hg), l'arthrite rhumatoïde (cinq cas : diminution de la fragilité capillaire de 14,4 à 7,1 pétéchies, ou augmentation de la résistance capillaire de 11,2 à 18,4 cm de Hg), ou encore l'asthme d'origine allergique (quatre cas : diminution de la fragilité capillaire de 15,6 à 10,5 pétéchies, ou augmentation de la résistance capillaire de 9,8 à 13,5 cm de Hg). Il semble intéressant de rapporter ici, comme confirmation des résultats expérimentaux obtenus par Saunders (767) au cours du choc histaminique ou anaphylactique, que, contrairement à la cortisone, la désoxycorticostérone s'avère absolument incapable d'améliorer la fragilité capillaire de sujets atteints d'affections allergiques.

L'adrénaline est une autre substance hormonale dont l'activité sur la résistance capillaire, comme au point de vue expérimental [première

expérience (101)], a pu être vérifiée cliniquement. Administrée chez trois sujets normaux à la faible dose de 0,5 mg, l'adrénaline (injectée sous forme de chlorure d'adrénaline) s'est montrée aussi efficace que chez l'animal, entraînant une augmentation de la résistance capillaire d'environ dix cm de Hg au-dessus des valeurs normales.

Il en a été de même au cours de la période de convalescence de maladies infectieuses, où la même injection d'adrénaline a immédiatement été suivie, chez trois patients à résistance capillaire abaissée (valeur moyenne de 12,2 cm de Hg), d'une réascension immédiate à des valeurs supranormales (valeur moyenne de 25,5 cm de Hg).

L'action pharmacodynamique de l'adrénaline apparaissant toutefois très fugace, sa durée ne dépassant pas en moyenne 90 minutes, il nous est apparu intéressant de vérifier en clinique le phénomène de conditionnement obtenu chez l'animal par l'adjonction, au traitement, d'acide ascorbique [première expérience (101)]. L'administration, chez quatre individus normaux, d'un même traitement à l'adrénaline fut donc précédée, quatre heures auparavant, par une injection intraveineuse de 500 mg d'acide ascorbique associé ou non à 50 mg de vitamine P. Or, dans ces conditions, le traitement à l'adrénaline s'avère effectivement beaucoup plus efficace et la durée de son action significativement prolongée. A l'association toutefois déjà très active de l'acide ascorbique et de l'adrénaline, marquée par une action plus grande (augmentation de la résistance capillaire de 50 cm de Hg au lieu de 12) et plus durable (allongement de la durée de son action de sept heures) de cette dernière, l'addition de vitamine P permet cependant d'améliorer davantage tant l'intensité (75 cm de Hg) que la durée (12 heures) de la réponse de la résistance capillaire.

Ainsi, bien qu'il ne soit pas possible avec les résultats actuels d'établir s'il ne s'agit en réalité que d'une addition d'action plutôt que d'un véritable phénomène de conditionnement, il semble, en raison même de l'importance des résultats obtenus [première expérience (101)] que les vitamines C et P renforcent véritablement l'action de l'adrénaline sur la résistance des capillaires ; les conclusions alors obtenues justifient d'ailleurs entièrement une telle conception.

Il conviendrait peut-être de rapporter ici les résultats favorables obtenus sur la résistance capillaire par l'administration de substances

antihistaminiques (augmentation de six à huit cm de Hg après administration orale de 200 mg) et de mettre en relief, en regard du même phénomène, les effets extrêmement positifs de l'adrénaline et des agents antihistaminiques d'une part, et l'action forcément dépressive de l'histamine (48) d'autre part. L'antagonisme foncier qui identifie et en même temps dissocie les actions absolument opposées de l'histamine et de l'adrénaline est certes extrêmement important et si, pour Parrot et ses collaborateurs (113), il constitue le mécanisme régulateur intime de la résistance capillaire, il représente pour nous qui, en raison des conclusions même de notre travail expérimental (95-102) ne pouvons lui attribuer un caractère aussi primordial ou exclusif, le mécanisme pathogénique essentiel des perturbations de la résistance capillaire observées au cours des différents états allergiques ou anaphylactiques.

Ayant d'autre part remarqué au cours de cette étude de l'action pharmacodynamique de l'adrénaline, que l'augmentation de la résistance capillaire différait, par son apparition tardive et sa longue durée, des effets circulatoires immédiats ou mieux des actions pharmacologiques immédiates et brèves de l'hormone, et ayant également observé que, pour de fortes doses d'adrénaline, c'était surtout la durée de la réponse et non sa grandeur qui était fonction de la quantité injectée, nous avons été amené à penser, à la suite de certains auteurs (32, 33, 34, 35, 36 et 37), que cette action lente et tardive de l'hormone, qui apparaissait effectivement après la disparition de ses effets sympathicomimétiques immédiats, ne devait vraisemblablement pas être attribuée à l'adrénaline, mais plutôt à un ou des produits de son métabolisme.

Or l'adrénochrome, qui est entièrement libre de propriétés sympathicomimétiques, est douée d'une promptitude activité antifrabilité capillaire et exerce, sans période de latence, une action considérable sur la résistance capillaire. Si donc l'on n'admet pas avec Derouaux (126) ou Parrot et ses collaborateurs (111 et 115) que l'adrénochrome soit en réalité un produit d'oxydation de l'adrénaline, il faut alors supposer qu'il en est un précurseur, dont la concentration dans l'organisme serait précisément conditionnée par l'adréalinémie. Ainsi l'injection d'adrénaline, si elle n'agit pas sur la résistance capillaire par l'intermédiaire de l'un des produits de son métabolisme, peut cependant déterminer, en

raison de la constante nécessité d'un équilibre entre les deux substances, une augmentation de taux de sécrétion ou du moins un ralentissement de la vitesse de transformation de son précurseur immédiat, qui représenterait effectivement la véritable substance active contre la fragilité capillaire, et dont l'activité serait alors exaltée par et pour les besoins même du moment biologique.

L'immense intérêt pratique que représente l'emploi de l'adrénochrome en thérapeutique vient donc de ce fait qu'il permet d'utiliser les actions secondaires de l'adrénaline sans être limité par ses actions primaires. Ainsi dans les cas où, en l'absence d'un trouble de la coagulation, il est permis de présumer que le saignement provenant des capillaires est en réalité causé par l'augmentation de la fragilité et de la perméabilité capillaires, il sera toujours utile de se rappeler que l'usage d'adrénochrome ou d'un de ses dérivés, dont les effets se limitent exclusivement, en dehors de toute activité sympathicomimétique ou de toute influence sur la coagulabilité sanguine, à une augmentation de la résistance capillaire et à une diminution de leur perméabilité, permettra donc un nombre appréciable de circonstances d'exercer un contrôle médical sûr, certain et rapide (sans période de latence) de ce saignement.

D'autre part, en raison précisément de son caractère absolument inoffensif, ses effets n'étant pas cumulatifs, l'emploi de l'adrénochrome, soit à titre prophylactique ou thérapeutique, sera avantageusement indiqué dans un nombre considérable de circonstances, et tout particulièrement dans la prévention de l'hémorragie des capillaires et devant la persistance de l'hémorragie ou devant la menace de conséquences graves si le saignement n'est pas promptement contrôlé. Il nous sera d'ailleurs donné de préciser son rôle au cours de l'étude des variations pharmacologiques du temps de saignement (sixième expérience).

Dans cette brève revue de l'action pharmacodynamique des sécrétions endocriniennes sur la résistance capillaire, il convient également de considérer l'influence d'une substance antihormonale spécifique, le thiouracil, dont l'usage connu est familier et certes très répandu. Or, en clinique comme au laboratoire, l'administration de thiouracil détermine par suppression ou, du moins, par amoindrissement de l'influence fortement dépressive de la thyroxine et exaltation secondaire ou

conséquence de l'action des hormones corticales, une élévation constante et marquée de la résistance capillaire.

Ainsi chez deux sujets sains présentant une résistance capillaire normale (valeur moyenne de 15,5 cm de Hg), l'administration de faibles doses de thiouracil a été rapidement suivie d'une ascension significative des courbes de résistance capillaire, représentant une augmentation moyenne maximum de 12,2 cm de Hg. L'effet de l'agent antithyroïdien est toutefois beaucoup plus évident chez l'hyperthyroïdien (maladie de Basedow) où, en raison de la fragilité capillaire préexistante (quatre cas : valeur moyenne de 18,2 pétéchies), l'augmentation de la résistance capillaire apparaît beaucoup plus importante ou, du moins, plus spectaculaire (valeur moyenne de 6,5 pétéchies).

La nature du mécanisme d'action du thiouracil sur la résistance capillaire a été donnée antérieurement [première expérience (100)] : son influence doit être exclusivement rattachée à la suppression de l'action dépressive de la thyroxine par blocage de la synthèse de l'hormone. La disparition de l'effet antagoniste de l'hormone thyroïdienne entraîne ou favorise secondairement une exaltation de l'action des hormones corticales, qui deviennent ainsi les véritables responsables de l'augmentation de la résistance capillaire observée.

Nous ne ferons enfin que signaler, sans même le discuter, le rôle important de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH), dont les exemples sont tellement nombreux, variés (choc, purpura, asthme, arthrite, etc.) et évidents qu'il apparaît même superflu de les rapporter ici. Il nous semble, en effet, inutile d'insister davantage sur l'action pharmacodynamique de la corticotrophine qui, réglant en somme l'activité de la fonction corticale, possède évidemment au plus haut degré les propriétés physiologiques de la sécrétion hormonale de son organe-cible, et dont une étude en fonction de la résistance capillaire a été faite antérieurement.

### 3. *Électrolytes :*

Le rôle de l'équilibre électrolytique dans le maintien de la résistance capillaire normale est certes extrêmement important. Il nous a d'ailleurs été possible de vérifier cliniquement les conclusions expérimentales émises, à ce sujet, antérieurement [quatrième expérience (101)].

Dans deux cas de grossesse pathologique, d'abord, la mesure a montré une diminution sévère de la résistance capillaire (valeur moyenne de 15,6 pétéchies), qui a d'ailleurs régressé spontanément avec la seule correction des déficiences ou perturbations diététiques en cause, dont dépendait indiscutablement le déséquilibre électrolytique observé.

Il reste évident toutefois, surtout depuis les travaux de Eckman (41) et de Shute (143), qu'en dehors de l'intérêt didactique obtenu par la thérapeutique spécifique actuelle, la convalescence des malades aurait largement bénéficié d'une médication (antifragilité et antipermeabilité capillaires) combinée aux facteurs vitaminiques C et P.

D'une façon identique, le seul redressement du régime alimentaire a permis à certains asystoliques d'améliorer notablement la valeur de leur résistance capillaire (quatre cas : diminution moyenne du nombre de pétéchies de 16,4 à 12,2 pétéchies) et, par diminution de leur perméabilité capillaire, de réduire considérablement leurs manifestations œdémateuses.

Il en est de même du coma diabétique (deux cas : diminution du nombre des pétéchies de 18,2 à 14,8 pétéchies) et des formes sténosantes des néoplasies digestives (six cas : diminution du nombre des pétéchies de 19,7 à 11,6 pétéchies), où, en raison de l'état du malade ou encore du caractère de la maladie, le déséquilibre électrolytique existant doit toutefois être rétabli rapidement et de façon artificielle.

Enfin dans les chocs traumatiques sérieux, comme chez les grands brûlés par exemple (deux cas : valeur moyenne de 17,6 pétéchies), la résistance capillaire, en raison de l'insuffisance surrénalienne du moment, de spoliations sanguines importantes et de perturbations sévères de l'hématocrite et des électrolytes, accuse toujours une chute marquée et plus ou moins dramatique. Il est surprenant, toutefois, de voir comment, dans tous les cas où le système capillaire est intact et exempt de lésions pathologiques, la résistance capillaire recouvre rapidement, sous l'influence du traitement approprié, ses valeurs normales.

Il n'est peut-être pas inutile de rappeler ici cependant que, bien que dans les grands déséquilibres la concentration normale de la plupart des électrolytes puisse effectivement être perturbée, la thérapeutique

instituée doit d'abord tendre à corriger les variations des ions sodium et potassium qui, étant les deux ions les plus importants de l'organisme, sont en réalité les seuls susceptibles d'entraîner des complications graves immédiates.

### *Discussion*

L'étude des diverses actions pharmacodynamiques analysées ici, confirmant par ailleurs entièrement les résultats expérimentaux recueillis chez l'animal (95-102), a d'abord permis une confrontation clinique intéressante des observations obtenues au laboratoire.

De plus le nombre et la variété des résultats présentés au cours de cette expérience, bien qu'étant eux-mêmes parfois très restreints, auront suffi à attirer l'attention sur l'importance parfois capitale à connaître, parmi les plus usuelles, certaines des variations pharmacologiques de la résistance capillaire.

Enfin cette étude clinique, par les aspects variés qu'elle présente, aura peut-être servi à faire admettre l'intérêt pratique considérable que présente, tant à titre prophylactique que thérapeutique, l'emploi des substances actives contre la fragilité capillaire. Une application intéressante de la médication antifragilité vasculaire sera ainsi son association à la thérapeutique par les anticoagulants, où elle luttera efficacement contre la tendance hémorragique présente (91 et 142). Il en est de même de son utilisation en chirurgie où, à titre prophylactique, elle contribuera à l'exsanguinité du champ opératoire (102) et où, à titre thérapeutique, elle assurera en plus d'une cicatrisation parfaite de la plaie, dont elle conditionne effectivement le processus de guérison (102), une hémostase efficace, facile et sûre.

Rappelons que notre intention n'avait pas été de faire ici une revue générale ni complète des diverses variations pharmacologiques de la résistance capillaire, mais uniquement d'utiliser les résultats que nous avons obtenus pour montrer l'aide insoupçonnée que peut apporter, dans l'arsenal thérapeutique quotidien, l'application clinique de nos connaissances actuelles sur la physiologie normale de la résistance capillaire.

*Conclusion*

Au cours de cette brève revue qui a permis l'analyse clinique de diverses actions pharmacodynamiques sur la résistance capillaire, il a été possible, d'une part, de confirmer les résultats expérimentaux obtenus chez l'animal au laboratoire et, d'autre part d'entrevoir, en plus de l'importance considérable des variations pharmacologiques de la résistance capillaire, l'immense intérêt pratique que présente, tant au point de vue prophylactique que thérapeutique, l'utilisation des substances antifrabilité capillaire.

## DEUXIÈME PARTIE

## ÉTUDE DES TEMPS DE SAIGNEMENT ET DE COAGULATION

Par suite de la relation indiscutable qui est apparue exister, au cours du travail expérimental (95-102), entre la crase sanguine et la résistance capillaire, nous avons cru intéressant de compléter cette étude clinique en rapportant ici les renseignements obtenus par la mesure des temps de saignement et de coagulation.

La mesure du temps de saignement et du temps de coagulation permet, en effet, une appréciation très représentative du phénomène de l'hémostase ; ce fait est d'ailleurs rendu évident par la compréhension même du mécanisme de l'hémostase, qui reconnaît à côté de facteurs locaux où jouent particulièrement les réactions vasculaires, des facteurs humoraux principalement représentés par la coagulation sanguine proprement dite.

Trois temps successifs se déroulent, en effet, au cours de l'hémostase ; à une vasoconstriction locale qui marque le temps pariétal immédiat, vient s'ajouter la formation d'un thrombus blanc, véritable clou hémostatique, qui est finalement suivie par la rétraction du caillot formé grâce à la sécrétion de thromboplastine (d'origine plaquettaire en particulier), qui ferme les lèvres de la plaie vasculaire.

Une étude méthodique de l'hémostase comprend donc à la fois l'étude du facteur vasculaire, qui est assez justement apprécié par la

mesure de la résistance capillaire, et l'étude tant qualitative (recherche des formes anormales, tendance à l'auto-agglutination spontanée) que quantitative (numération normale : 300 000 au millimètre cube) des plaquettes ou thrombocytes.

Ces derniers jouent un rôle essentiel dans la rétraction du caillot : toute diminution du nombre des thrombocytes s'accompagne en effet d'une perturbation de la rétraction du caillot. De même l'irrtractibilité du caillot au-delà de vingt-quatre heures (la rétraction normale étant achevée en douze à vingt-quatre heures), est le fait de certains syndromes hémorragiques qui s'accompagnent d'une diminution des plaquettes. La qualité même du caillot est défectueuse : il a peu de valeur comme bouchon mécanique et peut même s'émietter partiellement.

Il faut donc pour réaliser une hémostase normale que soient assurées un certain nombre de réactions locales, qui pourront toutefois éventuellement être plus ou moins parfaitement respectées. En conséquence, les tests de l'hémostase normale devront à la fois porter sur la mesure de la résistance capillaire, la numération plaquettaire et la rétraction du caillot. En pratique, le caractère de l'hémostase est apprécié par la double mesure des temps de saignement et de coagulation qui, sans toutefois les identifier intimement, permet en effet de reconnaître lequel des facteurs vasculaire ou humoral est perturbé dans sa fonction.

Après donc avoir étudié la résistance capillaire dans ses diverses variations, il a semblé intéressant, comme complément à l'étude des facteurs qui président à l'arrêt d'une hémorragie, de reproduire ici très brièvement cependant les résultats obtenus par la mesure des temps de saignement et de coagulation.

#### *Méthodes expérimentales générales*

Les techniques utilisées pour la recherche des temps de saignement et de coagulation ont été des plus simples.

Le temps de saignement, d'abord, a été calculé d'après la technique suivante : l'extrémité palmaire de la pulpe du médus, lavée à l'éther, est transpercée à l'aide d'un vaccinostyle, dont la lame de longueur ajustable, mesure un millimètre de largeur. Le sang est étanché

toutes les quinze secondes avec un papier filtre, qui n'atteint que le sommet de la goutte, en prenant bien soin de ne pas toucher la peau. Le moment où la dernière tache de sang peut être recueillie indique la fin du saignement. Au moins deux mesures ont été faites dans chaque cas.

Quant au temps de coagulation, nous nous sommes servis de la méthode du tube capillaire, en utilisant un tube de 0,5 mm de diamètre et de 15 cm de longueur ; au moins deux tubes ont été utilisés pour chaque lecture.

#### QUATRIÈME EXPÉRIENCE

##### *Étude clinique des variations physiologiques des temps de saignement et de coagulation*

Bien que le temps de saignement relève principalement du facteur vasculaire, sa valeur ne connaît aucune des variations physiologiques (comme par exemple le sexe et l'âge), que présente normalement la courbe de résistance capillaire.

Seul semble intervenir l'endroit où l'examen est pratiqué : il est d'ailleurs concevable que le temps de saignement puisse relever jusqu'à un certain point du régime circulatoire local, comme il n'est pas impossible également qu'il présente des variations appréciables suivant les branches d'une même artère.

Dans une même région de la surface corporelle (il s'agit bien ici évidemment du saignement des capillaires cutanés), il apparaît toutefois demeurer passablement identique chez tous les sujets sains étudiés, correspondant d'une façon presque invariable et constante à 2,5 minutes : ses limites normales admises variant entre deux et trois minutes, il devient franchement anormal au-delà de trois minutes.

L'unique variation physiologique qu'il soit possible de noter semble être le léger raccourcissement du temps de saignement qui vraisemblablement accompagnerait la période d'alarme du syndrome général d'adaptation.

Il n'en est pas de même cependant du temps de coagulation qui, correspondant principalement aux facteurs humoraux, peut effective-

ment connaître un certain nombre de variations physiologiques dont l'importance mérite une attention particulière.

Il convient d'abord de souligner que la recherche du temps de coagulation exige des conditions bien définies et que, pour une interprétation juste des résultats obtenus, il est d'une extrême importance de procéder selon une technique rigoureuse, car de nombreuses conditions extérieures peuvent effectivement faire varier le temps de coagulation. Ainsi le traumatisme ou la pression locale, par exsudation des facteurs tissulaires, amène un raccourcissement du temps de coagulation : d'où l'utilité de l'emploi du sang veineux, qui permet une plus grande précision. C'est d'ailleurs en grande partie à cause de ce pouvoir des facteurs tissulaires de promouvoir la coagulation que le temps de saignement, dans les conditions normales, est toujours plus court que le temps de coagulation.

La propreté et le poli du tube utilisé entrent également en ligne de compte, puisque le contact d'une surface rude ou dépolie permettra ou favorisera une plus grande libération de thromboplastine, accélérant ainsi le processus de coagulation. Le calibre du tube, puisque le temps de coagulation est plus court dans un tube de plus petit diamètre, est aussi important.

Il en est de même de la température qui, abaissée, élève le temps de coagulation, et élevée, le raccourcit. Ainsi le fait de conserver du sang à une température variant entre 5° et 10°C., retarde considérablement la coagulation, sans toutefois la prévenir complètement. Il convient peut-être de préciser ici que l'application de froid sur une région de la surface corporelle, utilisée comme mesure d'arrêt d'une hémorragie, n'exerce cependant aucun effet retardateur de la coagulation : en réalité, il est même possible d'attribuer à la thérapeutique instituée un certain effet hémostatique résultant de la vasoconstriction réflexe alors provoquée.

La méthode utilisée, enfin, pourra elle-même entraîner certaines variations : d'où la nécessité de toujours exprimer les valeurs témoins avec les valeurs expérimentales. Avec la présente technique, le temps normal de coagulation est d'environ quatre minutes ; il demeure évidemment proportionnel, en une certaine façon, au calibre même du tube

utilisé, sa durée moyenne normale pouvant par exemple varier entre huit et douze minutes dans le cas d'un tube à hémolyse, ne devenant alors sûrement anormale qu'au-delà de 20 minutes. Encore différents sont les résultats obtenus par le procédé des lames, qui s'avère d'ailleurs moins pratique et moins exact que les précédents.

Il apparaît indiscutable que, parmi les facteurs internes pouvant influencer le temps de coagulation, la période d'alarme du syndrome général d'adaptation, en accélérant la formation de fibrine, s'accompagne d'une diminution du temps de coagulation. Un tel phénomène semble d'ailleurs parfaitement concorder avec la fréquente incidence des thromboses survenant après les interventions chirurgicales et les brûlures sévères, où il existe avec un ralentissement du courant sanguin et une augmentation importante du nombre des plaquettes, une chute évidente du temps de coagulation.

Enfin, bien que le temps de saignement puisse paraître un meilleur critère d'appréciation du caractère de l'hémostase que le temps de coagulation, l'étude des variations pathologiques de l'hémostase montre qu'il n'en est pas ainsi. En réalité il existe très peu de relation entre le temps de saignement et le temps de coagulation : l'un et l'autre peuvent varier ou être perturbés isolément, comme tout agent hémostatique n'agit d'ordinaire que sur un phénomène sans généralement modifier le second.

Mentionnons également qu'en dépit de temps de saignement et de coagulation relativement normaux, il existe une multiplicité considérable de variations individuelles du saignement qui apparaissent ne devoir être que d'ordre purement constitutionnel, attribuables au type constitutionnel même de l'individu.

### *Conclusion*

Il ne semble pas possible de retrouver au niveau du temps de saignement (ni de coagulation) le cycle des variations physiologiques observé au niveau de la résistance capillaire.

Une telle absence de corrélation, parce que inhabituelle, semblerait devoir signifier l'insuffisance de l'importance de telles variations

de la résistance capillaire à déterminer de semblables variations du temps de saignement.

#### CINQUIÈME EXPÉRIENCE

##### *Étude des variations pathologiques des temps de saignement et de coagulation*

La thérapeutique antihémorragique actuelle étant basée sur l'apport à l'organisme des facteurs participant à un échelon quelconque à l'hémostase normale, il n'apparaîtrait peut-être pas inutile de rappeler que toute plaie chez un sujet sain suscite un ensemble de réactions locales à la fois vasculaires et humorales qui, se déroulant dans un ordre constant et toujours le même, sont destinées à arrêter l'hémorragie.

Rappelant donc brièvement le mécanisme intime de l'hémostase, il y a d'abord lieu de considérer, dans un premier stade et contemporaine à l'origine même du saignement, l'intervention d'un facteur vasculaire local traduit par une vasoconstriction immédiate et réflexe. Étudiée par la mesure de la résistance capillaire, la manœuvre, chez le sujet à résistance capillaire déficiente, fait apparaître des pétéchies notamment manifestes dans le purpura, les troubles hépatiques, etc.

Dans un deuxième stade, les plaquettes s'accollent aux lèvres de la plaie pour y former un bouchon ou clou hémostatique, qui s'avère toutefois insuffisant pour les gros vaisseaux. Le troisième et dernier stade de l'hémostase représente donc, par le double phénomène de la formation et de la rétraction du caillot, d'abord un élément de renforcement ou de consolidation du clou hémostatique, ensuite une fermeture étanche et définitive de la plaie vasculaire : il se présente comme la conséquence de phénomènes chimiques qui, prenant place dans le plasma, conduisent à la coagulation du sang.

La formation du caillot résulte, en dernier ressort, de la dénaturation irréversible du fibrinogène, soit de son passage de l'état d'hydrosol colloïdal à celui de gel fibrillaire insoluble qui forme un réseau enserrant les éléments figurés du sang. Le mécanisme complet de la coagulation comprend toutefois trois phases bien individualisées et successives qu'il est nécessaire de rappeler ici.

Le premier temps est représenté par la formation, sous l'influence des facteurs plaquettaires, de la thromboplastine à partir du thromboplastinogène devenu actif sous l'action catalytique de la thrombine. Le deuxième temps aboutit à la formation de thrombine qui résulte de l'action, en présence de calcium ionisé et du facteur labile de Quick (facteur V de Owren ou proaccélélerine) de la thromboplastine sur un glycoprotéide plasmatique, la prothrombine, élaboré par la cellule hépatique et dont la synthèse exige un apport suffisant de vitamine K. Enfin, dans un troisième temps, la thrombine agit à son tour sur une globuline plasmatique, le fibrinogène, qu'elle transforme en fibrine.

Les troubles de l'hémostase pouvant indifféremment résulter de perturbations atteignent l'une ou l'autre des réactions vasculaires ou humorales de l'hémostase, ou même un seul des facteurs intéressés à ces dites réactions, il était apparu nécessaire de préciser les différentes étapes ou les différents éléments de l'hémostase normale. D'autre part, avant d'exposer les conclusions de nos constatations expérimentales concernant les médications antihémorragiques, il convenait également, semblait-il, de rappeler brièvement ce qu'il faut entendre par diathèse hémorragique. Or il est classique de considérer trois syndromes bien différents, respectivement définis comme étant hémophilique, hémogénique ou enfin hémophilohémogénique.

Le plus rare des trois, le syndrome hémophilique se caractérise par l'apparition d'ecchymoses (et non de pétéchies) à la suite de traumatismes même légers. C'est là un caractère important de la maladie qu'il n'y a pas, dans l'hémophilie, d'épanchement sanguin spontané. Il s'agit en général d'une diathèse familiale et congénitale qui, transmise par la mère, atteint exclusivement les sujets de sexe masculin.

Des divers tests de l'hémostase, seuls les temps de coagulation et de rétraction du caillot apparaissent anormaux. L'examen hématologique révèle, en effet, une thrombocytémie et un temps de saignement normaux ; de même, la mesure de la résistance capillaire ne présente rien de particulier. Le temps de coagulation, par contre, est fortement allongé, résultant de l'absence chez l'hémophile du thromboplastinogène (ou globuline ou antihémophilique). Chez l'hémophile, par conséquent, la mauvaise qualité de l'hémostase est due à la formation insuffisante

de la thrombine et l'hémorragie, dans ce cas, s'explique par le fait que le clou hémostatique formé par l'agglutination de thrombocytes est insuffisamment consolidé par la fibrine, empêchant ainsi l'obturation d'être complète.

Parmi les autres syndromes hémorragiques qui s'accompagnent d'un allongement du temps de coagulation, il importe également de signaler les hypoprothrombinémies graves, où l'importante déficience en prothrombine (au-dessous de 20 pour cent) résulte soit d'un défaut d'absorption de la vitamine K (par absence de sels biliaires dans l'ictère par rétention), soit encore d'un défaut de synthèse de la prothrombine à partir de cette vitamine (par insuffisance hépatique).

Souvent ces hypoprothrombinémies apparaissent provoquées toutefois par l'emploi insuffisamment contrôlé d'anticoagulants du type de la dicoumarine qui bloque la synthèse du glycoprotéide. Il serait peut-être intéressant de signaler ici que l'administration de doses fortes et prolongées d'acide salicylique peut éventuellement engendrer un même état hémorragique.

De ces états hémorragiques, il est également possible de rapprocher ceux qui sont dus à l'administration de trop fortes doses d'héparine, dont l'action cependant plus complexe se situe au niveau de l'antiprothrombine et de l'antithrombine.

Enfin, comme autres conditions possibles, il convient de mentionner les cas de fibrinopénie congénitale ou acquise et les syndromes dus à l'existence d'une substance anticoagulante différente de l'héparine.

Le syndrome hémogénique, au contraire, se caractérise par la formation spontanée de pétéchies qui, bien que pouvant intéresser l'ensemble des téguments (avec une certaine prédominance pour les régions déclives, les membres inférieurs, les points de friction et les territoires à circulation ralentie), présentent une prédilection incontestable pour les muqueuses. Dans ce groupe entrent tous les purpuras hémorragiques, qu'ils soient primitifs (maladies de Werlhof) ou secondaires soit à une intoxication (or, arsénic, phosphore, benzol, urée, pyramidon, sulfamides, streptomycine, acide para-aminosalicylique, ioniazide), soit à une infection (streptocoque, méningocoque, bacille tuberculeux), soit

à une hémopathie (anémie, leucémie, myélose aplasique, réticulose maligne) ou soit enfin à une avitaminose (scorbut).

A côté cependant des grands syndromes du purpura existent également des hémogénies mineures frustes et localisées ne se manifestant bien souvent que dans des circonstances bien particulières et relevant suivant le cas soit d'une atteinte hépatique (notamment au cours des cirrhoses, des hépatites sévères, des maladies hépato-spléniques), soit encore d'affections nerveuses ou dermatologiques ou soit enfin d'endocrinopathies diverses (particulièrement ovariennes, thyroïdienne et hypophysaire).

Contrairement à l'hémophilie, tous les tests de l'hémostase sont ici anormaux, à l'exception toutefois du temps de coagulation qui demeure normal. L'examen hématologique, en plus d'une constante insuffisance de rétraction du caillot sanguin, révèle généralement, en effet, avec une diminution plus ou moins sévère du nombre des plaquettes, un allongement plus ou moins important du temps de saignement. De plus, la mesure de la résistance capillaire met en évidence une augmentation significative de la fragilité capillaire.

Il ne fait aucun doute que l'origine de cette diathèse ne peut résulter de la seule diminution du nombre de plaquettes ; d'ailleurs, ce symptôme peut parfois faire défaut. D'autre part, bien qu'une origine vasculaire, notamment une fragilité exagérée des capillaires, puisse être pour une grande part incriminée, il semble que, bien que très importante et la plus constante, elle ne soit pas seule en cause. Il semblerait en effet plus vraisemblable ou, du moins, plus prudent de considérer l'hémogénie comme n'étant pas due uniquement ni à la fragilité vasculaire ni à la composition du sang, mais très probablement à un ensemble de causes intéressantes, à des degrés différents cependant, à la fois le sang et les vaisseaux.

Enfin une troisième et dernière anomalie qui est assez fréquemment rencontrée, le syndrome hémophilo-hémogénétique réalise à lui seul, en moins accentué le plus souvent toutefois, les deux tableaux cliniques précédemment décrits. Surtout découvert chez les insuffisants hépatiques, il serait principalement dû à une absence ou, du moins, à une insuffisance de résorption de la vitamine K.

L'examen hématologique révèle dans ce cas un double allongement des temps de coagulation et de saignement.

### *Conclusion*

En clinique, avant de traiter un syndrome hémorragique, un examen systématique du malade devra donc comprendre, outre une numération des hématies et des leucocytes, complétée par l'examen de la formule leucocytaire, les divers tests particuliers à l'hémostase et qui comprennent, en plus des classiques recherches du temps de saignement et du temps de coagulation, la mesure de la résistance capillaire (par pression négative de préférence) et la numération des thrombocytes. Il est évident qu'à ces tests cependant de haute valeur diagnostique et thérapeutique, il conviendra éventuellement d'ajouter le dosage du taux de prothrombine plasmatique, selon la technique de Quick, quand sa réalisation sera rendue possible ou que certaines indications auront favorisé sa recherche.

L'examen de l'hémostase permet donc de considérer plusieurs syndromes hémorragiques qu'il apparaît particulièrement utile de classer suivant la spécificité ou, du moins, la prédominance de l'allongement de l'un ou l'autre des temps de saignement ou de coagulation. Cette première ou seule distinction, qui n'est en fait qu'une reconnaissance diagnostique de la symptomatologie clinique, représente le caractère symptomatique essentiel de l'indication thérapeutique appropriée.

Si l'hémophilie ou encore l'hypoprothrombinémie sont les seuls syndromes pour lesquels l'allongement important du temps de coagulation est la seule anomalie observée, nombreuses et variées sont au contraire les affections (primitives ou secondaires) qui s'accompagnent d'un allongement également anormal du temps de saignement.

D'autre part, parmi l'ensemble des variations pathologiques de l'hémostase, il ne fait aucun doute que le purpura, quelle que soit sa pathogénie, ou son mécanisme inducteur, représente de loin l'affection la plus communément observée. Or, défini comme un syndrome vasculo-hématique dont l'expression clinique dominante est constituée par des hémorragies cutanées ou muqueuses associées ou non à des hémorragies viscérales, le purpura, par les étiologies extrêmement variées dont il

relève et par les mécanismes physio-pathologiques aussi divers qu'il reconnaît, justifie pleinement la double intervention thérapeutique à la fois dirigée, dans le traitement des syndromes hémorragiques, contre le facteur vasculaire et le facteur sanguin.

Ainsi même si, en raison même des facteurs étiologiques qui évidemment conditionnent en grande partie les attitudes thérapeutiques requises, une telle thérapeutique antihémorragique ne s'avère pas le traitement spécifique actuellement en cause, elle réalisera toujours néanmoins, au cours de toutes les perturbations de l'hémostase qui s'accompagnent d'un allongement du temps de saignement ou de coagulation, une panacée extrêmement utile et efficace et, par ailleurs, totalement inoffensive.

#### SIXIÈME EXPÉRIENCE

##### *Étude clinique des variations pharmacologiques des temps de saignement et de coagulation*

Le contrôle de l'hémorragie aiguë ou chronique est un problème de constante actualité, quotidiennement ramené sous des aspects différents et dont la solution, souvent requise de façon urgente, requiert toujours une prompte réalisation.

D'autre part, en raison même de la multiplicité des étiologies et de la variété des mécanismes en cause, l'attitude thérapeutique au cours de l'hémorragie ne saurait être univoque. D'ailleurs, si les syndromes hémorragiques, par les altérations sanguines auxquelles ils peuvent répondre, appartiennent bien à l'hématologie, leur étude rejoint cependant des problèmes de pathologie générale et leur traitement exige en conséquence un effort de classification aussi poussé que possible.

Évidemment, lorsque les vaisseaux rompus ou incisés sont accessibles, l'hémorragie peut généralement être facilement contrôlée. Toutefois, tel n'est pas le cas des affections où existe une prédisposition à l'apparition d'hémorragies cutanées dont l'étendue et l'importance, extrêmement variables, peuvent aller de quelques atteintes localisées à des manifestations intéressant l'ensemble des téguments. De plus, si certaines de ces lésions n'apparaissent qu'à l'occasion de traumatismes

(dont l'importance souvent minime doit toujours attirer l'attention), un grand nombre par contre se manifestent de manière absolument spontanée.

D'autre part, si elle n'atteint le plus souvent que les téguments cutanés, la manifestation hémorragique peut cependant intéresser, de façon purement isolée et segmentaire ou encore extensive et systémique, la plupart des viscères de l'organisme. Par suite, précisément, de l'importance que présentera l'existence d'hémorragies viscérales associées qui, si elles ne sont pas manifestes ou même révélatrices, peuvent toujours être décelées par des recherches plus soigneuses, s'expliquent le besoin d'une connaissance parfaite du mécanisme de l'hémostase et la nécessité d'un contrôle actif de l'hémorragie.

Les processus par lesquels la perte sanguine peut être empêchée ou du moins limitée constituent, en effet, une partie importante des mécanismes qui maintiennent la constance du milieu intérieur ; depuis que, le premier, Cannon (21) a intégré l'hémostase dans ce mécanisme, l'idée apparaît, de façon indéniable, communément acceptée. Or, se rappelant la nécessité ou la primauté du rôle des capillaires dans la fixité de l'homéostasie ou encore le maintien de la constance du milieu intérieur, il n'est pas permis de douter de l'importance qui doit être attribuée au système capillaire dans la fonction d'équilibre assurant la progression des échanges entre les liquides organiques et l'extérieur.

Ignorer les perturbations de la fonction capillaire équivaudrait donc à négliger le sort même du milieu intérieur. D'autre part, il ne peut faire aucun doute que l'hémorragie spontanée des capillaires, comme, d'ailleurs, la prolongation anormale du saignement capillaire provoqué traduisent une atteinte au fonctionnement normal de la paroi capillaire. Conséquemment, la thérapeutique antihémorragique, si elle contrôle l'hémorragie en améliorant l'état des capillaires, peut effectivement rétablir l'intégrité capillaire normale.

Or si, dans la succession des réactions locales qui se déroulent au cours de l'hémostase, il devient parfois difficile sinon impossible de faire la part respective de l'influence des divers facteurs vasculaires et humoraux, ou encore si l'on préfère admettre, en raison d'une étiologie inconnue, une intrication plus ou moins complexe de ces mêmes facteurs,

il devient évident que l'action dirigée vers le facteur vasculaire, tout en contrôlant l'hémorragie capillaire et rétablissant ainsi l'intégrité capillaire (le phénomène de la coagulation n'étant en effet pas requis pour l'hémostase dans les capillaires), aidera considérablement à améliorer sinon à corriger la perturbation ou l'anomalie en cause.

En théorie, la thérapeutique antihémorragique doit en fait être basée sur la correction même du principe viciateur de l'hémostase, soit en agissant directement sur un des chaînons participant à l'hémostase normale. Or, en réalité, il semble exister une interdépendance intime entre les différents facteurs de l'hémostase et l'impression générale actuelle est d'ailleurs de considérer tous ces facteurs comme faisant partie intégrante d'un vaste mécanisme qui maintient l'état physico-chimique (extrêmement instable) du sang et ses rapports avec le système vasculaire et qui les modifie selon les changements des conditions du milieu.

En pratique donc, toute thérapeutique antihémorragique devrait être basée sur l'apport à l'organisme des différents facteurs participant à l'hémostase, soit par conséquent de substances agissant à la fois sur les facteurs vasculaires et sur les facteurs humoraux entrant dans le processus de la coagulation.

Parmi les substances susceptibles, par voie systémique, de modifier les réactions vasculaires locales qui prennent place au niveau du foyer hémorragique, interviennent d'abord les substances mêmes qui agissent sur la résistance vasculaire. Des expériences antérieures ont d'ailleurs porté sur l'existence d'une telle corrélation entre la résistance capillaire et le temps de saignement, en démontrant à maintes reprises la constante répercussion sur le temps de saignement de l'action d'une substance sur la résistance capillaire.

Quant aux divers facteurs de coagulation, les variations quantitatives du calcium et du fibrinogène apparaissant incapables d'influencer la durée du temps de coagulation, il s'ensuit qu'il faut principalement imputer à la thromboplastine et à la prothrombine les perturbations rencontrées. Or, s'en reportant aux variations mêmes du temps de coagulation, il ne fait aucun doute que l'attention doit surtout être centrée sur la prothrombine seule, dont les variations (variations du

taux ou du temps de prothrombine) représentant incontestablement la principale et la plus fréquente cause des troubles de la coagulation.

Définie comme étant un glycoprotéide plasmatique élaboré par la cellule hépatique, la prothrombine, par ailleurs, qui chez l'individu normal se trouverait en quantité toujours suffisante pour assurer la coagulation sanguine, exige pour sa synthèse un apport suffisant de vitamine K. Le taux de prothrombine étant soumis en quelque sorte aux variations de la fonction hépatique et dépendant jusqu'à un certain point de la concentration sanguine en vitamine K, il est donc logique d'attribuer à cette vitamine un rôle capital dans la formation de la prothrombine.

Il semble que cette vitamine agisse très probablement comme catalyseur. Ainsi l'absence ou encore l'insuffisance de sa résorption au niveau intestinal, comme le cas peut se présenter dans l'ictère par rétention, l'insuffisance biliaire ou les états diarrhéiques intenses et prolongés, s'accompagne d'hypoprothrombinémie. Il en est de même, d'ailleurs, de l'insuffisance de la cellule hépatique qui détermine également une diminution de prothrombine, même en présence de vitamine K.

Ces constatations expliquent donc l'influence des affections hépatiques sur la coagulation sanguine, comme elles identifient l'importance du rôle de la vitamine K sur un tel phénomène. Bien qu'il en résulte que l'administration de vitamine K ne soit utile (particulièrement dans le syndrome hémophilo-hémogénétique) qu'à la seule condition que la cellule hépatique puisse fonctionner normalement, il reste que sont nombreux les états qui, à des degrés différents, s'accompagnent d'une déficience vitaminique K justifiant ainsi pleinement son emploi comme médication symptomatique de l'hémorragie. D'ailleurs, son action n'étant pas immédiate, sa valeur thérapeutique réside surtout dans la préparation préventive plutôt que curative.

Par suite, donc, d'une part, de l'importance indéniable du facteur vasculaire dans la physiologie de l'hémostase spontanée comme de l'intérêt considérable soulevé par nos propres constatations expérimentales d'une étroite corrélation entre la valeur de la résistance capillaire et la durée du temps de saignement, et par suite, d'autre part, de l'évidente possibilité d'apporter une aide appréciable au contrôle clinique de

l'hémorragie, nous avons tenu à éprouver cliniquement les conclusions que nous avait antérieurement permises notre travail expérimental en recherchant, sur les temps de saignement et de coagulation, l'effet de l'administration (dont le mode varié a permis des contrôles d'activité pharmacologique) de substances qui avaient antérieurement été trouvées actives sur la résistance capillaire.

#### *Protocole expérimental*

Les mesures ont été effectuées, en autant qu'il a été possible de le faire, à la fois chez des sujets sains, apparemment normaux, et chez des patients atteints de diverses maladies vasculo-hématiques, hémato-logiquement contrôlées. Par ailleurs, aucune distinction de sexe ni d'âge n'est apparue nécessaire, par suite de leur absence totale d'influence (quatrième expérience).

Le test choisi pour l'appréciation des résultats est demeuré le temps de saignement qui, s'il est toujours pratiqué au même endroit et dans les mêmes conditions techniques, s'avère d'ailleurs le plus constant et le plus facile à réaliser en pratique.

La mesure du temps de saignement a été exécutée à la pulpe du troisième doigt, au moyen d'une lancette automatique et ajustable, dont le réglage a permis, de façon très précise, d'uniformiser, les dimensions mêmes de l'incision. Les gouttes de sang étaient prélevées toutes les trente secondes, par absorption sur papier filtre, en évitant évidemment tout frottement. D'autre part, la méthode du tube capillaire a été utilisée pour la mesure du temps de coagulation.

Les mêmes traitements, administrés à la fois aux sujets normaux et malades, le furent généralement le même jour. Enfin, au moment du traitement, la mesure des temps de saignement et de coagulation a toujours été faite ou contrôlée une heure avant et une heure, 24 heures et 72 heures après son administration.

#### *Résultats*

D'une façon similaire à nos protocoles expérimentaux (95-102) et à l'étude clinique de la résistance capillaire (première partie) les

premiers résultats cliniques des temps de saignement et de coagulation ont été recueillis au cours d'une étude des facteurs vitaminiques C et P. Avant toutefois de faire l'analyse des résultats obtenus, il convient de mentionner ici que, en raison de la presque absolue invariabilité des temps de coagulation observée au cours de l'étude des présentes actions pharmaco-dynamiques (en dehors évidemment de l'action des facteurs mêmes de la coagulation) il ne nous est pas apparu opportun de rapporter ici, de façon systématique, les résultats obtenus par leur mesure. L'expression des résultats du temps de saignement a d'ailleurs elle-même été réduite au minimum.

L'administration de vitamine C (ascorbate de sodium) a été suivie d'un abaissement significatif du temps de saignement, alors que l'action d'un traitement à la vitamine P (catéchine), bien que constante, est apparue beaucoup plus lente à se manifester et alors bien inférieure.

Sans modifier les doses des substances utilisées, il est cependant possible d'obtenir, par leur seule association, un abaissement du temps de saignement plus important et de plus longue durée, marquant en effet une diminution de 80, 90, 60 et dix pour cent après respectivement une, deux, 24 et 72 heures. Il ne fait donc aucun doute sur l'apparition ou la constitution d'une potentiation d'effet hautement favorable, l'action d'une vitamine étant considérablement renforcée par la présence de l'autre [sixième expérience (96)].

L'association à la vitamine P d'un mélange de plusieurs facteurs P, en permettant l'obtention d'une polyvalence vitaminique P, assure évidemment une réponse encore meilleure au traitement. De très bons résultats nous ont ainsi été fournis par les mélanges vitaminiques permis par le C.V.P. et le Cepevit (tableau I).

Par contre, les meilleurs résultats ont été obtenus par l'adjonction de vitamine K au mélange contenant déjà de l'acide ascorbique et un facteur P complexe, diminuant en effet le temps de saignement de 90, 100, 90 et 30 pour cent après respectivement une, deux, 24 et 72 heures. Bien que les résultats des deux groupes soient en tout fort comparables, nous sommes néanmoins inclinés par suite de son effet même sur la résistance capillaire (dont l'existence jusqu'à maintenant inconnue a cependant été établie au cours d'une expérience antérieure, [première

expérience (98)] à rendre la vitamine K responsable de la meilleure activité du mélange.

Il importe enfin de faire remarquer que la rapidité de l'action ou de l'élimination du traitement, et peut-être même son efficacité en général, varient considérablement suivant le mode d'administration : ainsi, pour un même traitement, il peut exister entre les voies intraveineuse et intramusculaire une différence, en faveur de la première, de dix à 20 pour cent après la première heure et de 40 à 50 pour cent après seulement la deuxième heure qui a suivi l'administration simultanée du traitement ; enfin après 24 heures, alors que l'effet de l'injection du traitement, qui persiste faiblement (valeur de dix pour cent) dans le cas de la voie intraveineuse, est complètement disparu dans le cas de la voie intramusculaire, le même traitement atteint au contraire son effet maximum après 72 heures seulement d'administration orale.

Il est évident qu'en dehors des facteurs vitaminiques précédemment étudiés, toutes les substances qui, dans la partie expérimentale (95-102) se sont avérées capables de modifier la durée du temps de saignement normal, sont également susceptibles d'influencer ses variations cliniques.

Parmi ces substances modératrices du temps de saignement, il faut certes accorder une place primordiale à l'influence hormonale et, en particulier, à l'hormone corticale (représentée par la cortisone, la désoxycorticostérone étant elle-même sans action) et à la corticotrophine, L'hormone thyroïdienne, au contraire, exerce sur le temps de saignement une influence fortement nocive, en tout comparable par ailleurs à l'action non moins dépressive qu'elle affectait au niveau de la résistance capillaire.

L'adrénochrome, par contre, tout comme la fraction vasomotrice du lobe postérieur de l'hypophyse (pituitrine) dont l'effet vasoconstricteur est d'ailleurs bien connu, raccourcit significativement le temps de saignement, son action apparaissant toutefois très brève et ne durant à peine que 48 heures. Enfin, il était à prévoir que l'histamine, comme l'acétylcholine d'ailleurs, exerçait un effet contraire, provoquant un allongement du temps de saignement.

D'autre part, les substances antihémorragiques agissant d'une façon beaucoup plus apparente chez le malade avéré que chez l'individu

apparemment normal, le choix des indications cliniques qui peuvent effectivement bénéficier d'une telle médication ne peut donc être difficile. La connaissance de l'existence de telles substances est d'ailleurs passablement ancienne et l'efficacité des extraits de citron à arrêter les hémorragies du purpura vasculaire, en même temps que d'élever la résistance capillaire anormalement basse et de diminuer la perméabilité aux protéines des petits vaisseaux, est depuis longtemps utilisée et appliquée à d'autres conditions analogues.

L'administration des facteurs vitaminiques C et P est ainsi suivie, par exemple d'une constante amélioration des valeurs anormales du temps de saignement observées dans le rhumatisme articulaire aigu et les différentes maladies infectieuses ; dans les nombreux syndromes purpuriques évidemment (à l'exception toutefois du purpura thrombocytopénique), qu'ils soient d'origine infectieuse, allergique ou strictement vasculaire ; dans les rétinopathies hypertensive ou diabétique aussi, où le traitement s'accompagne d'un contrôle et d'une résorption rapides de l'hémorragie, prévenant ainsi efficacement l'apparition de nouvelles lésions hémorragiques ; dans les nombreux troubles gynécologiques également dont en particulier les hyperménorrhées où l'administration de la double combinaison vitaminique C et P corrige ou, du moins, améliore considérablement l'excessive sévérité de la perte sanguine menstruelle, et dont aussi les avortements à répétition où l'association vitaminique à la thérapeutique spécifique, en plus d'arrêter les hémorragies, aurait même contribué dans un nombre élevé de cas à permettre une évolution normale et heureuse de grossesses ultérieures.

Dans tous les cas de cirrhose alcoolique traités à l'Hémocoavit, si la diminution du temps de saignement apparaît constamment parallèle à l'amélioration des valeurs de résistance capillaire, le temps de coagulation, par ailleurs accuse un redressement constant de ses valeurs anormales, qui traduit indiscutablement la participation de la vitamine K à l'effet thérapeutique recherché. L'effet thérapeutique le plus spectaculaire doit cependant s'observer au cours des syndromes hémogéniques s'accompagnant d'hémorragies muqueuses, où l'administration du double traitement vitaminique détermine, avec une réascension

rapide de la résistance vasculaire et une amélioration importante du temps de saignement, une disparition plus ou moins définitive avec la prolongation du traitement des lésions purpuriques et ecchymotiques.

Par suite de sa haute marge de sécurité, aucun effet malencontreux n'ayant jusqu'à maintenant été relevé, la thérapeutique vitaminique antifrabilité vasculaire peut d'autre part être efficacement utilisée à titre prophylactique.

Utilisée comme telle, son indication principale apparaît indiscutablement être chirurgicale : administrée avant l'opération, elle permettra en effet l'obtention d'un champ opératoire exsangue en assurant un contrôle efficace du suintement sanguin durant l'opération. Son action étant générale et s'exerçant sur l'ensemble du système capillaire, son emploi permet donc, en plus d'aider à procurer un champ opératoire libre, de diminuer notablement la perte sanguine encourue.

D'autre part, parmi les influences hormonales traduites sur le temps de saignement, l'importance de la cortisone apparaît aussi manifeste que sur la résistance capillaire. Aussi est-il absolument admissible de soutenir qu'en raison précisément de son action extrêmement favorable sur la résistance capillaire, complétée il est vrai par son effet sur l'agglutination des plaquettes (les purpuras thrombocytopéniques étant en réalité des syndromes immuno-hématologiques ou dépendants de phénomènes immunologiques traduits par la présence dans le sérum des malades d'auto-anticorps antiplaquettaires), la cortisone représente effectivement le traitement médical le plus actif des syndromes hémorragiques thrombocytopéniques, s'accompagnant d'un arrêt spectaculaire brusque des hémorragies, de façon identique à la splénectomie qui partage d'ailleurs une action absolument superposable.

De même l'emploi d'un dérivé de l'adrénochrome, le carbozochrome, s'est montré efficace à contrôler les lésions hémorragiques des complications de l'hypertension (hémorragies rétiniennes et épistaxis) et aussi à diminuer considérablement le saignement habituellement observé après adénoïdectomie.

Il convient enfin de mentionner l'effet favorable obtenu par l'administration orale de thiouracil, et sa disparition complète sous l'effet de la thyroxine.

*Discussion*

Ayant, d'une part, présent à l'esprit les conclusions de Quick (123) qu'une hémorragie ne provient pas seulement du taux réel de la prothrombine, mais aussi des lésions de la paroi vasculaire et, d'autre part, ayant à l'appui les résultats obtenus aussi bien au laboratoire qu'en clinique par la mesure des temps de saignement et de coagulation, il convient peut-être, à la fin de cette étude, de résumer brièvement nos conclusions personnelles en exprimant ici quelle nous semble être, d'une façon générale, la ligne de conduite à tenir en présence d'un syndrome hémorragique.

Sachant que les capillaires et les éléments du sang ont la même origine embryologique, il ne peut donc paraître étrange que, dans de nombreuses circonstances, les altérations des capillaires provoquent les mêmes perturbations sanguines et inversement. Cette interréaction est si nette qu'elle rend parfois difficile l'isolement de certains facteurs pathologiques qui intéresseraient exclusivement soit les vaisseaux, soit le sang lui-même.

La simple manipulation des produits anticoagulants a en effet montré que des individus à parois vasculaires normales peuvent éventuellement présenter une hypocoagulabilité sanguine sans conséquence hémorragique, alors que d'autres présentant une altération ou une déficience des parois vasculaires sont, à l'occasion d'un abaissement brusque de leur temps de coagulation, par contre plus exposés à des hémorragies. Il semble toutefois qu'un tel état d'hypocoagulabilité sanguine prolongée, qui finit par provoquer des hémorragies spontanées, puisse effectivement provoquer la carence ou l'épuisement de certains facteurs (de nature endocrinienne et corticosurrénale ?) qui, dans l'organisme, contribuent à maintenir l'intégrité des parois vasculaires.

L'augmentation du temps de coagulation ne peut donc signifier à elle seule qu'il y a diathèse hémorragique : seule, en effet, une altération concomitante des capillaires peut provoquer l'hémorragie. Pour assurer l'efficacité de la prophylaxie et de la thérapie des hémorragies capillaires, il importerait donc d'influencer à la fois les capillaires et les facteurs liés à la coagulation sanguine.

D'autre part, étant donné la multiplicité des étiologies et la variété des mécanismes en cause, il devient évident que la conduite thérapeutique spécifique à établir au cours des syndromes vasculo-hématiques ne saurait être univoque. Se rappelant, de plus, que des mécanismes variables peuvent gouverner des purpuras de même étiologie et que, de même, il peut également exister selon le malade des mécanismes différents pour des causes premières identiques, on se gardera à prime abord de trop exiger de la thérapeutique préconisée : les nombreuses possibilités des substances hémostatiques disponibles permettent en effet un traitement et un contrôle efficace des différentes hémorragies de quelle nature ou de quelle origine qu'elles soient.

L'hémostase locale, si elle est accessible à un agent mécanique (pincés hémostatiques, compression suffisante), représente certes l'élément essentiel ou le temps strictement spécifique de l'arrêt même de l'hémorragie. L'importance même d'une telle intervention sur le foyer hémorragique est d'ailleurs rendue évidente par la nécessité de l'utilisation fréquente d'agents hémostatiques locaux, à base principalement de thrombine ou encore sous forme de tampons hémostatiques résorbables à base de fibrine ou de gélatine.

Dans l'arsenal des agents hémostatiques dits généraux, d'autre part, il y a d'abord lieu de distinguer deux groupes de substances dont les mécanismes différents d'action seront en réalité susceptibles de modifier les indications thérapeutiques.

Les premières, à action vasculaire, comprennent, outre les sympathicomimétiques, l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse et le tartrate d'ergotamine, les ganglioplégiques qui, par hypotension contrôlée, permettent la chirurgie presque exsangue, et les vitamines C naturelle (22 et 139) ou synthétique (18 et 84) et P [citrine (90, 124 et 127), rutine (24, 40 et 82), hespéridine (5 et 77), complexe vitaminique P (16, 45, 51, 69, 81, 112, 120, 145 et 153)], dont l'action sur la résistance capillaire est connue.

Les autres agissent soit sur les plaquettes, soit sur le plasma. Parmi les premières, il ne convient de retenir que l'action de la cortisone et de l'hormone corticotrope qui, en plus d'augmenter le nombre des plaquettes, augmente également d'une façon très importante la résistance

des capillaires. L'emploi des substances thromboplastiques (qui n'agissent pas ailleurs qu'en l'absence d'un déficit en prothrombine) et de la thrombine est, en effet, réservé à un usage purement local.

Dans les manifestations hémorragiques du traitement aux anticoagulants, il est évident que la correction des accidents nécessitera l'apport des antidotes spécifiques, soit la vitamine K (présupposant la synthèse hépatique de prothrombine) pour les antivitamines K, et le sulfate de protamine qui, en plus de neutraliser l'héparine, a une double action thromboplastique et fibrino-plastique.

Enfin, le recours aux diverses transfusions étant parfois rendu nécessaire, il importe de rappeler ici que le sang frais total doit toujours être préféré au plasma desséché qui est évidemment dépourvu de pouvoir antianémique.

Après, donc, cette brève revue des diverses substances hémostatiques, et ayant en mémoire les réactions successives des trois temps de l'hémostase, il semble qu'en raison de l'importance de leur activité et de leur absence de toxicité, il y aurait un avantage certain à associer, à tout traitement antihémorragique, la combinaison vitaminique C et P. Comme indication prophylactique, cependant, l'emploi de la médication antifragilité capillaire intéresse principalement d'une part l'exsanguinité du champ opératoire et la diminution de la perte sanguine au cours de l'intervention chirurgicale et, d'autre part, la prévention des accidents hémorragiques au cours du traitement par les anticoagulants.

### *Conclusion*

Bien que le mécanisme de la coagulation apparaisse déjà comme très compliqué, il s'en faut que tous ses rouages soient connus. Il n'est pas étonnant, dans ces conditions, que la thérapeutique des hémorragies soit encore bien élémentaire et s'enrichisse continuellement.

D'autre part, si les syndromes hémorragiques s'accompagnent d'une prolongation isolée ou simultanée des temps de saignement et de coagulation, par les altérations vasculaires et sanguines auxquelles ils peuvent répondre, appartient bien à l'hématologie, leur étude rejoint des problèmes de pathologie générale et leur traitement exige un effort de classification aussi poussé que possible. Avant, donc, de traiter un

syndrome hémorragique, un examen systématique du malade devra donc comprendre, outre une numération des hématies et des leucocytes et un examen de la formule leucocytaire, la mesure de la résistance capillaire, les classiques recherches des temps de saignement et de coagulation, et possiblement le dosage de la prothrombine plasmatique.

Or même avec les meilleurs éléments de diagnostic, il est parfois très difficile sinon impossible, par suite de l'étroite corrélation existant entre les altérations vasculaires et les perturbations sanguines, d'isoler certains facteurs pathologiques qui se rapporteraient exclusivement soit aux vaisseaux, soit au sang lui-même.

Pour une prophylaxie et une théorie efficaces des hémorragies capillaires, il semblerait donc important d'influencer à la fois les capillaires et la coagulation sanguine. C'est du moins ce qui nous est apparu se dégager de cette brève étude clinique des temps de saignement et de coagulation, dont le seul but, en rappelant les principaux aspects cliniques et les caractères hématologiques de leurs variations pathologiques et en envisageant les grandes lignes du traitement en fonction de la gravité, de l'évolution et de l'étiologie en cause, avait été de montrer la constance et le rapport entre elles des variations pathologiques et pharmacologiques de la résistance capillaire d'une part et des temps de saignement et de coagulation d'autre part.

Notre intention, en effet, n'avait jamais été, en aucun temps, de reprendre les nombreux travaux qui, traitant soit des diathèses hémorragiques en général (3, 47, 104 et 121), soit de l'emploi des vitamines C et P (19, 20, 49, 61, 74, 87, 106, 108, 119 et 141), ou de différentes substances hormonales (9, 38, 39 et 105) dans le traitement d'affections particulières, avaient déjà été faits dans ce domaine. Concernant toutefois l'action du complexe vitaminique C et P, nous ajouterons ici qu'il apparaît agir jusqu'à une certaine saturation de l'organisme au-delà de laquelle cette action semble se stabiliser. D'autre part, la voie d'administration influence également la rapidité d'action du traitement, la voie parentérale étant de loin la plus rapidement efficace.

Enfin, en raison de la double rapidité et sécurité d'action des facteurs C et P, il semble qu'on doive conseiller et favoriser leur utilisation à titre préventif. Il semblerait ainsi utile d'administrer ceux-ci (au

demeurant sans danger aucun) pendant toute la durée d'un traitement anticoagulant, afin de prévenir ou encore de diminuer les tendances hémorragiques consécutives à une hypocoagulabilité sanguine. Quant à l'association de vitamine K, elle permettra de lutter avec succès à la fois contre le facteur hémogénique et le syndrome hémophilo-hémogénique, le plus habituellement rencontré : dans ces conditions, son emploi en chirurgie en plus d'aider à procurer un champ opératoire libre, permettra de diminuer significativement la perte sanguine.

#### CONCLUSIONS GÉNÉRALES

En dépit du peu d'intérêt qu'a pu susciter son étude, le système capillaire par l'établissement et le maintien de l'homéostasie tissulaire, exerce dans l'organisme un rôle unique qui représente en réalité la fonction principale ou même la raison d'être du système circulatoire.

L'importance du système capillaire est d'ailleurs reconnue en pathologie générale, où l'étude nosologique établit la constance des perturbations de la fonction capillaire accompagnant les processus inflammatoires. Cette atteinte de la circulation capillaire s'avère même accentuée au cours des réactions inflammatoires attribuables à l'infection, où il semble en effet s'établir un cercle vicieux favorisant l'extension des lésions capillaires. Ainsi, de l'augmentation de la perméabilité capillaire déterminée, soit par insuffisance d'une nutrition tissulaire locale suffisante, soit par ischémie locale et anoxie consécutive, ou soit encore par une lésion occasionnée par un agent chimique ou physique, peut d'abord résulter l'intrusion à travers la paroi capillaire des molécules bactériennes ou du moins de leurs produits de sécrétion. A leur tour les agents bactériens ou leurs produits accentuent la perméabilité capillaire, dont l'importance est encore ultérieurement augmentée sous l'action des substances localement produites par le foyer inflammatoire. De locale, l'évolution du processus peut alors devenir régionale et même systémique conduisant alors à une généralisation extensive sévère des lésions capillaires.

Il résulte donc que, si l'inflammation s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité capillaire, l'existence primitive d'un tel état prédispose elle-même à l'invasion bactérienne, augmentant ainsi

la susceptibilité d'un organisme à la maladie. Si, d'autre part, à la perméabilité capillaire qui est responsable de la transudation protéique traduit par l'œdème local, s'ajoute la rupture du ciment intercellulaire, la libération consécutive des globules rouges fera apparaître l'inflammation hémorragique. Or il existe, en dehors de l'inflammation, de nombreuses conditions où un affaiblissement pariétal du système vasculaire périphérique, résultant de mécanismes variés, peut entraîner une semblable déperdition sanguine : l'hémorragie capillaire ou encore l'apparition de pétéchies traduit, dans ces cas, une augmentation de la fragilité capillaire ou, mieux, une diminution de la résistance capillaire.

Toutefois, si l'apparition de taches purpuriques résulte incontestablement d'une exagération de la fragilité capillaire, toute diminution de la résistance capillaire n'est pas nécessairement, ou même fréquemment, manifestée par la formation de pétéchies. La mesure de la résistance capillaire, dont le principe basé précisément sur l'apparition de pétéchies est la recherche du seuil de rupture des capillaires, offre donc cet intérêt de reconnaître et d'apprécier les états de fragilité capillaire qui, insoupçonnés, se rencontrent cependant avec une fréquence particulière au cours d'affections nombreuses et variées.

La mesure de la résistance capillaire, en fournissant un aperçu sur l'état fonctionnel de l'endothélium capillaire et sur la résistance des fibres grillagées péricapillaires, peut donc s'avérer un procédé d'investigation extrêmement précieux et à large spectre, surtout si l'on admet que résistance et perméabilité capillaires traduisent un seul et même phénomène, soit l'activité physiologique de la résistance capillaire. Or, faisant l'étude de la résistance capillaire, il y a d'abord lieu de distinguer entre le phénomène lui-même et sa mesure.

La mesure de la résistance capillaire, première étape de l'étude du phénomène, par suite de la participation ou du rôle prépondérant de ce dernier dans le maintien de l'équilibre du milieu intérieur, permet une ère insoupçonnée d'activités expérimentales, comme elle oblige aussi cependant à considérer l'étude simultanée ou successive de phénomènes biologiques nombreux et complexes.

C'est ainsi que l'épreuve peut d'abord servir à l'étude des diverses diathèses hémorragiques ou, suivant le cas, elle pourra efficacement

orienter ou encore confirmer un diagnostic, un pronostic, ou enfin une ligne de conduite.

L'utilité de son emploi sera de même appréciée au cours de l'étude de la réponse des vaisseaux sanguins à l'administration de substances antiréfragilité capillaire ou elle permettra, avec une précision constante et certaine, les distinctions nécessaires correspondant à la quantité et au mode d'administration de la substance utilisée.

Par suite de l'action de certains facteurs diététiques, sur la résistance (et aussi la perméabilité) capillaire, la mesure aura également avantage à être utilisée d'abord dans l'appréciation de ces influences, ensuite dans l'étude des interrelations de ces mêmes substances avec les autres éléments du régime. Un point essentiel dans l'étude de tout régime alimentaire est, en effet, la notion d'équilibre qui doit exister entre les différents constituants de ce régime. Aucun élément ne peut donc se comporter isolément : la présence d'autres substances peut modifier les besoins métaboliques et même intervenir dans son fonctionnement.

Ceci s'applique particulièrement à l'acide ascorbique, dont l'action sur la résistance capillaire est bien connue ; l'ensemble des résultats obtenus ici a d'ailleurs, à maintes reprises, insisté sur la nécessité du maintien d'un tel équilibre entre les différents éléments du régime, soit plus précisément entre les éléments énergétiques, vitaminiques et minéraux. Dans cette étude des facteurs diététiques, cependant, les interactions vitaminiques apparaissent certes les plus importantes : qu'il suffise ici de rappeler la répercussion sur la résistance capillaire du synergisme des vitamines A, C et P, par opposition à l'antagonisme des vitamines C et D.

Enfin, par suite du fait que les dosages chimiques du taux de l'ascorbémie ou de l'ascorbiurie ne permettent pas une appréciation exacte ou juste des réserves organiques, non plus qu'ils mesurent l'importance de la déficience en vitamine C, il est dès lors permis de considérer la mesure de la résistance capillaire comme un procédé très sûr et très utile pour rechercher l'existence d'une déficience vitaminique C.

D'une façon identique, la mesure de la résistance capillaire permet une étude facile des interactions hormono-vitaminiques. Ainsi, il a

pu être démontré que l'administration de corticotrophine ou de cortisone est incapable d'exercer un effet d'économie sur les besoins des tissus en acide ascorbique, non plus qu'elle en aggrave la carence. Il semblerait même possible d'entrevoir, grâce à ce procédé, une vaste analyse intéressante l'action spécifique et respective de chaque vitamine sur chacune des glandes endocrines.

Une telle proposition pourrait toutefois se montrer de réalisation difficile, en raison même des interactions hormonales qui, beaucoup plus importantes, paraissent vraisemblablement s'identifier avec le principe même de la régulation de la résistance capillaire. Nous avons pu, en effet, démontrer, au cours de ce travail, que la résistance capillaire, qui, jusqu'à maintenant, n'avait été considérée que comme une réaction purement locale représentant une résultante dans la constitution de laquelle entraînent, à côté de la force mécanique exercée par la paroi des vaisseaux capillaires, des facteurs accessoires dont les principaux semblaient être la résistance des tissus périvasculaires, la viscosité du sang, et probablement aussi la vasomotricité et l'acidose créée par la stase, devait au contraire être identifiée à un phénomène général et systémique traduisant avec la perméabilité capillaire le comportement fonctionnel du système capillaire.

La résistance et la perméabilité capillaires représentant les propriétés fondamentales du système capillaire, il n'est d'ailleurs pas surprenant que leur étude rejoigne, en dernier ressort, le principe même de la régulation intime du système capillaire. Or l'existence ou la raison d'être du système capillaire étant primitivement subordonnée, régie en cela par les lois physiques de la dynamique, au maintien de la constance du milieu intérieur, sa fonction et, par conséquent, ses propriétés seront donc conditionnées par les principes fondamentaux qui, présidant un tel équilibre, assurent le maintien de la vie.

Il résulte donc, en définitive, que la stabilité du milieu intérieur est sous la dépendance de l'équilibre hormonal lui-même et que ses variations procèdent toujours, en dernier ressort, de perturbations primitives ou secondaires affectant les fonctions hormonales elles-mêmes. L'étude des différentes variations dites physiologiques de la résistance capillaire conduit d'ailleurs à la même constatation et permet de re-

connaître dans ces variations la répercussion des modifications du système endocrinien rendues nécessaires par les exigences, du milieu intérieur, soit son réajustement aux conditions actuellement requises par les besoins du moment biologique présent.

Étant donc originellement soumis à un contrôle hormonal, la résistance capillaire devient donc un phénomène dont l'importance et surtout l'interprétation dépassent l'idée d'une réaction purement et exclusivement locale. Ayant donc admis une telle compréhension du phénomène, il paraît indiscutable après analyse du travail expérimental précédemment décrit que, dans le mécanisme hormonal de régulation de la résistance capillaire, le principal rôle doit être attribué à la sécrétion surrénalienne, soit plus précisément, à sa fonction glucocorticoïde. A cette action favorable et prépondérante du cortex surrénal ajoutons immédiatement que s'opposent toutefois les influences opposées et fortement nocives de la thyroxine et de la somatotrophine.

Dans ces conditions, l'obtention des valeurs normales résulterait donc principalement, en définitive, des actions opposées et antagonistes de la cortisone d'une part et de la thyroxine et de la somatotrophine d'autre part ; de plus, l'interprétation de nos résultats semble établir de façon certaine qu'il s'agit bien, entre ces hormones, d'un antagonisme réel et manifeste plutôt que d'une simple conséquence résultant d'une réduction de l'activité du cortex surrénal par l'une ou l'autre de ces substances.

Il devient donc évident que la constatation de valeurs normales de résistance capillaire, parce qu'elle résulte de telles actions, traduira en une certaine façon un état d'équilibre hormonal. D'autre part, si la résistance capillaire apparaît également influencée par l'apport de certains facteurs vitaminiques, la coexistence de troubles électrolytiques, l'action de certains agents pharmacodynamiques ou, enfin, l'incidence de perturbations affectant le fonctionnement normal du système capillaire, il semble que l'action même de ces différents facteurs de variation soit effectivement médiée par une fonction hormonale, et que leur influence sur la résistance capillaire ne serait en réalité qu'apparente, résultant en fait d'une action indirecte par voie hormonale ou encore médiée par un élément du système endocrinien.

Ainsi comprise, la résistance capillaire prend une importance considérable, que lui confère d'ailleurs un champ varié de possibilités tant expérimentales que cliniques. La valeur pratique de sa mesure, qui consiste essentiellement à rechercher le seuil de rupture des capillaires, sera en partie conditionnée par les conditions techniques de mesure et par l'existence des variations topographiques et physiologiques de la résistance capillaire. Exécutée dans les mêmes conditions, elle devient un procédé d'investigation très précieux, surtout si l'on convient que ce qui importe n'est pas tellement de connaître la valeur absolue de la résistance capillaire, mais bien la valeur relative et ses variations marquées sur un graphique.

Quant à l'interprétation des valeurs de la résistance capillaire, il nous semble justifié, avec l'appui des conclusions antérieures, de conclure qu'elles fournissent un aperçu assez juste sur l'état fonctionnel de l'endothélium capillaire et sur la résistance des fibres grillagées péricapillaires. En raison de la fonction même du système capillaire, il est évident que la résistance capillaire n'est cependant pas une constante physiologique et que, de fait, elle varie spontanément continuellement et même brutalement.

En fonction, d'autre part, de son mécanisme régulateur, la résistance capillaire traduit également et surtout ou l'état d'équilibre du système endocrinien ou encore la prépondérance de la fonction hormonale dont l'hyperactivité est actuellement requise par les besoins mêmes du moment biologique présent.

La preuve en est d'ailleurs donnée au cours de l'étude des réactions physiologiques ou pathologiques du système capillaire au *stress*. Des expériences à la fois menées au laboratoire et en clinique montrent, en effet, que les formes les plus variées de *stress*, comme le froid, l'exercice musculaire, l'anesthésie à l'éther, l'anoxie, le traumatisme tissulaire, l'inanition et le choc émotionnel, entraînent tous des perturbations identiques de la résistance capillaire. Le caractère et l'évolution de cette réponse apparaissent, dans les mêmes conditions, relativement stables et uniformes, seule en effet son intensité pouvant varier en fonction de l'intensité même du *stress* et aussi de l'existence de différences inhérentes au sujet lui-même, et pourraient ainsi être, de façon typique, représentés : augmentation considérable de la résistance capillaire au

moment du *stress*, suivie d'une chute marquée à des valeurs infra-normales avant le retour définitif aux valeurs initiales.

Ayant attribué l'augmentation de la première phase à une hyperactivité corticale (le fait étant bien établi que le *stress* entraîne une augmentation de production de corticoïdes, à laquelle peut également s'ajouter d'ailleurs une double diminution de conjugaison et d'excrétion), nous avons attribué à une hyperactivité subséquente de la fonction thyroïdienne la chute drastique observée au cours de la deuxième phase. Après accumulation suffisante de faits et de résultats, il nous est apparu permis de conclure à un rôle précis de la sécrétion thyroïdienne dans les conditions de *stress* et qui interviendrait particulièrement lors de la phase de récupération.

L'intervention d'un tel mécanisme endocrinien au cours du *stress* est particulièrement bien démontrée chez l'animal exposé au froid, où l'hyperactivité corticale correspondait à la phase de résistance contemporaine de l'abaissement de la température, et où l'hyperactivité thyroïdienne marquerait le début de la phase d'adaptation, terminant ainsi le cycle de l'acclimatation de l'animal au froid. Le renversement observé dans la courbe de résistance capillaire pourrait donc vraisemblablement constituer un des phénomènes marquant la parfaite acclimatation au froid et serait ainsi susceptible de devenir un critère important de l'adaptation aux basses températures.

Il nous semble donc que dans tout *stress*, dont l'intensité est suffisante, dans des conditions données, à déclencher le syndrome général d'adaptation, si l'hypersecretion de glucocorticoïdes résultant de l'hyperactivité corticale constitue le mécanisme de résistance ou encore représente la phase de choc, les hormones thyroïdiennes (dont l'hypersecretion est alors favorisée par la cessation de l'hypersecretion corticale) sont, par contre, les véritables agents de l'adaptation : du comportement de la fonction thyroïdienne dépendrait ainsi le résultat final de la période de récupération qui peut alors se traduire, suivant le cas, soit par l'adaptation soit par l'épuisement de l'organisme.

Il n'est cependant pas impossible que l'action du *stress* détermine effectivement une augmentation globale et généralisée de sécrétions endocriniennes, dont la manifestation, ne pouvant être simultanée par

suite de l'antagonisme des hormones en présence, ne pourrait être que successive. Si tel était le cas, il s'ensuivrait que les maladies d'adaptation, plutôt que de consister dans une exagération du syndrome d'adaptation, résulteraient d'un ensemble différent de mécanismes endocriniens, dont l'action entraînerait un déséquilibre de la sécrétion normale de l'hypophyse.

Quoiqu'il en soit, il semblerait habituel, par la mesure de la résistance capillaire, de suivre l'évolution du déséquilibre hormonal accompagnant le *stress*, en attribuant précisément à l'influence de l'action hormonale prépondérante les résultats obtenus.

D'autre part, par suite précisément de cette constante spécificité des différentes actions hormonales qui identifient le mécanisme régulateur même de la résistance capillaire, il nous est apparu devoir expliquer comment ces substances pouvaient, en dernier ressort, agir sur la paroi des capillaires. Or, du double fait d'abord de la nature même de l'action de la cortisone (étant en effet la seule des trois hormones étudiées à élever la résistance capillaire) et, ensuite, de l'antagonisme certain existant entre cette dernière et les deux hormones restantes (la thyroxine et la somatotrophine exerçant en effet une action opposée et fortement dépressive), et considérant d'autre part l'extrême importance de la cortisone dans les phénomènes biologiques, nous nous sommes donc intéressés à rechercher le mécanisme d'action de l'hormone sur la paroi capillaire.

Il convient d'abord ici de préciser que cette action de la cortisone à élever la résistance capillaire est effectivement partagée par toutes les substances à action glucocorticoïde. L'analyse des résultats indique cependant qu'il semble exister une relation constante entre l'effet anti-inflammatoire ou antiphlogistique d'un stéroïde et son activité capillaire ; il ne serait donc pas impossible que l'activité capillaire soit intimement reliée au mécanisme qui préside à l'effet anti-inflammatoire.

L'action des deux propriétés s'exerçant à la fois sur les éléments cellulaires eux-mêmes, il nous a donc semblé judicieux d'orienter notre étude sur la substance fondamentale qui, sous forme de mucopolysaccharides, entre dans la constitution de la paroi vasculaire. Or les résultats ont montré que l'hyaluronidase, par son action dépolymérisante

sur ces mucopolysaccharides (représentés par l'acide hyaluronique et chondroïtinsulfurique) est susceptible de provoquer localement des altérations capillaires se traduisant par un état de vasodilatation, de congestion et d'œdème capillaire, d'œdème des tissus et d'infiltration polynucléaire notable.

En présence de cortisone, par contre, l'administration d'hyaluronidase apparaît absolument incapable de produire les altérations histomorphologiques décrites précédemment : les capillaires sont, de structure normale et le tissu conjonctif bien conservé ; tout au plus observe-t-on une faible infiltration cellulaire du type polynucléaire. Il semble donc indiscutable que la cortisone exerce une action modératrice sur l'apparition et sur l'extension des modifications tissulaires qui accompagnent l'administration d'hyaluronidase.

Il ne répugnerait donc pas que la cortisone doive à son action antihyaluronidasique son effet protecteur des capillaires, de même d'ailleurs que ses propriétés anti-exsudative et antiphlogistique.

Ces conclusions demanderont toutefois à être confirmées, et c'est d'ailleurs là notre désir de poursuivre des recherches plus poussées en ce sens. Notre programme immédiat de recherche comprend, de plus, l'étude de l'influence encore inconnue des hormones ou, d'une façon générale, des glandes endocrines qui n'ont pas été utilisées au cours de ce travail (hormones mâles et femelles, gonadotrophines, gonadectomie, parathormone, extrait thymique, thymectomie, insuline associée ou non à l'adrénaline ou à l'histamine). De plus, afin de rendre notre étude la plus complète possible, nous nous employons présentement, conjointement avec un confrère, à développer une technique d'hypophysectomie chez le cobaye qui, si elle réussit, devrait offrir pour nous un nouveau champ d'activités.

Enfin qu'il nous soit permis d'ajouter, pour le point de vue clinique, que la mesure de la résistance capillaire représente une épreuve intéressante pour nombre d'affections circulatoires, susceptible, suivant le cas, d'appuyer un diagnostic, de préciser un pronostic ou encore de contrôler une thérapeutique. Parfois primitive, la lésion capillaire est le plus souvent secondaire : son étude, qui incidemment nous a admirablement initié au chapitre des affections vasculaires, devait d'ailleurs

nous servir de préliminaire à l'étude de l'hypertension artérielle et de l'artériosclérose.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ADANT, M., *Rev. belge sci. méd.*, **10** : 126, 1938.
2. APPEL, W., et HANSEN, K. J., *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, **199** : 530, 1952.
3. ARMENTANO, L., *Z. ges. exptl. Med.*, **107** : 9, 1939.
4. ARMENTANO, L., BENTSATH, A., BERES, T., RUSZNYAK, S., et SZENT-GYÖRGI, A., *Deutsch. Med. Wochenschr.*, **62** : 1325, 1936.
5. BARISHAW, S. B., *Exper. Med. Surg.*, **7** : 358, 1949.
6. BEASER, S. A., RUDY, A. N., et SELIGMAN, A., *Arch. Intern. Med.*, **73** : 18, 1944.
7. BELL, G. H., LAZARUS, S., et MUNRO, H. N., *Chemistry and Industry*, **58** : 558, 1939.
8. BERRETTA, J. A., BUFANO, M., De CANDIA, S., et SIGON, M., *Citrus (Messina)*, **16** : 240, 1930.
9. BETZ, E. H., *C. R. Soc. biol.*, **148** : 1915, 1954.
10. BISKIND, M. S., et MARTIN, W. C., *Am. J. Digest. Diseases*, **21** : 177, 1954.
11. BLISS, E. L., SANDBERG, A. A., NELSON, D. H., et EIK-NES, K., *J. Clin. Invest.*, **32** : 818, 1953.
12. BOHR, D. F., McIVOR, B. C., et RINEHART, J. F., *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, **97** : 243, 1949.
13. BORBELY, F., *Münch. med. Wochenschr.*, **77** : 886, 1930.
14. BOYD, T. E., *Clin. Med.*, **52** : 157, 1945.
15. BROWN, E. E., et WASSON, V. F., *J. Pediat.*, **8** : 328, 1941.
16. BÜCHER VON GRUNIGEN, A., *Helvet. Med. Acta.*, **9** : 364, 1942.
17. BURGER, M., *Med. Clin. N. A.*, p. 675, 1949.
18. CAMPBELL, H. G., et COOK, R. P., *Brit. Med. J.*, **1** : 360, 1941.
19. CANAVERIS, R. G., *Rev. Brasil. Oto-Rino-Laringol.*, **11** : 245, 1943.
20. CANAVERIS, R. G., *El Día Medico.*, **16** : 1488, 1944.
21. CANNON, W. B., Bodily changes in pain, hunger, fear and rage, *Appleton*, New York, 1915.
22. CHIRAY, M. M., LAVOLLAY, J., et MASCHAS, H., *Rev. foie*, **1** : 53, 1942.
23. CLARK, W. G., UNCAPHER, R. P., et JORDAN, M. L., *Science*, **108** : 629, 1948.
24. CRAMPTON, E. W., et LLOYD, L. E., *Science*, **110** : 18, 1949.
25. CRONKITE, E. P., CHAPMAN, W. H., et CHAMBERS, F. W., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **76** : 282, 1951.
26. CUTTING, W. C., DREISBACH, R. H., AZINA, M., NEFF, B. J., BROWN, B. J., et WRAY, J., *Stanford Med. Bull.*, **9** : 236, 1951.
27. CUTTING, W. C., DREISBACH, R. H., et MATSUSHINA, F., *Stanford, Med. Bull.*, **11** : 227, 1953.
28. CUTTING, W. C., DREISBACH, H., et NEFF, B. J., *Stanford Med. Bull.*, **7** : 137, 1949.
29. DAUER, M., et COON, J. M., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **79** : 702, 1952.
30. DAVIS, E., *Brit. Med. J.*, **2** : 849, 1940.
31. BECKER, C. T., *Münch. Med. Wochenschr.*, **86** : 292, 1939.
32. DEROUAUX, G., *Arch. internat. pharmacodyn. et therap.*, **65** : 125, 1941.
33. DEROUAUX, G., *Arch. internat. pharmacodyn. et therap.*, **66** : 202, 1941.
34. DEROUAUX, G., *Arch. internat. pharmacodyn. et therap.*, **66** : 231, 1941.
35. DEROUAUX, G., *Arch. internat. physiol.*, **54** : 269, 1941.

36. DEROUAUX, G., *Arch. internat. pbarmacodyn. et thérap.*, **68** : 311, 1942.
37. DEROUAUX, G., *Verhandel. K. Vlaamsche Acad. Geneesk. v. Belgie.*, **4** : 95, 1942.
38. DEROUAUX, G., et ROSKAM, J., *J. Physiol.*, **90** : 65, 1937.
39. DEUTSCH, E., *New Engl. J. Med.*, **25** : 363, 1956.
40. DINGBERG, M. C., *Can. Pharm. J.*, **80** : 162, 1947.
41. EKMAN, B., *Nord. Med.*, **38** : 112, 1948.
42. FIELD, J. B., et REKERS, P. E., *Am. J. Med. Sco.*, **218** : 1, 1949.
43. FIELD, J. B., et REKERS, P. E., *J. Clin. Invest.*, **28** : 746, 1949.
44. FLARER, F., et RABITO, C., *Folia Endocrinol.*, **4** : 155, 1951.
45. FONYO, J. L., *Gyogyazar.*, **78** : 283, 1938.
46. FRANK, H. A., et CARR, M. H., *J. Lab. and Clin. Med.*, **49** : 246, 1957.
47. FRANK, H., *Therap. Gegenwart.*, **83** : 332, 1942.
48. FRANKE, H., *Zeitschr. für Klin. Med.*, **142** : 316, 1943.
49. FRICK, P. G., *Am. J. Med. Sc.*, **231** : 402, 1956.
50. GIFFORD, S. R., BAUMAN, L., JACOBI, H. G., et BERENS, C., *Am. J. Digest. Diseases*, **10** : 329, 1943.
51. GIMSING, T., *Ugesk f. læger.*, **101** : 117, 1939.
52. GLAZEBROOK, A. J., SCARBOROUGH, H., et WOKES, F., *Biochem. J. (London)*, **41** : 25, 1947
53. GOLDFARB, A. E., *Therapeutica al Dia.*, p. 201, 1941.
54. GOLDFARB, A. E., *Arch. Dermatol. and Syphilol.*, **43** : 536, 1941.
55. GOLDFARB, A. E., *N. Y. State J. Med.*, **14** : 1111, 1944.
56. GOLDMAN, L., et CORRILL, E. N., *J. Invest. Dermatol.*, **6** : 129, 1945.
57. GORRIE, D. R., *Lancet*, **1** : 1005, 1940.
58. GÖTHLIN, G. F., *Skand. Arch. Physiol.*, **61** : 225, 1931.
59. GÖTHLIN, G. F., *Lancet*, **233** : 703, 1937.
60. GÖTHLIN, G. F., *Nord. Med.*, **23** : 1327, 1944.
61. GREEBLATT, R. B., *Obstet. and Gynecol.*, **2** : 530, 1953.
62. GRIFFITH, J. Q. Jr., et LINDAUER, M. A., *Am. Heart J.*, **28** : 758, 1944.
63. HADEN, L. R., SCHNEIDER, R. H., et UNDERWOOD, L., *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **49** : 641, 1948.
64. HALBERG, F., FLINK, E. B., et VISSCHER, M. B., *Am. J. Physiol.*, **167** : 791, 1951.
65. HALBERG, F., et VISSCHER, M. B., *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **75** : 846, 1950.
66. HALBERG, F., VISSCHER, M. B., et BITTNER, J. J., *Am. J. Physiol.*, **174** : 109, 1953.
67. HALEY, T. J., et MANN, S., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **81** : 665, 1952.
68. HIRAMATSU, N., *Japan J. Derm. Urol.*, **46** : 105, 1939.
69. HIRAMATSU, N., *Japan J. Derm. Urol.*, **47** : 75, 1940.
70. HOME, G., et SCARBOROUGH, H., *Lancet*, **2** : 66, 1940.
71. HOME, G., et SCARBOROUGH, H., *Lancet*, **1** : 412, 1941.
72. ISAACS, R., *Proc. Central Soc. Clin. Res.*, **17** : 66, 1944.
73. IVY, A. C., et GRAY, J. S., *Intern. Ab. Surg.*, **69** : 1, 1939.
74. JAVERT, C. T., *Obstet. Gynecol.*, **3** : 420, 1954.
75. JERSILD, T., *Ugesk f. læger.*, **99** : 1073, 1937.
76. KARSNER, H. T., Human pathology, *J. B. Lippincott, Philadelphie*, 1926.
77. KIRTLEY, W. R., et PECK, F. B., *Am. J. Med. Sci.*, **216** : 64, 1948.
78. KOHLER, U., *Deut. Gesundheitsw.*, **2** : 122, 1947.
79. KROGH, A., The anatomy and physiology of capillaries, *Yale Univ. Press, New Haven*, 1922.
80. KUGELMASS, I. N., *J. A. M. A.*, **115** : 519, 1940.
81. KUGELMASS, I. N., *Arch. Otolaryngol.*, **46** : 684, 1947.

82. KUSSNER, W., *Pharmazie*, **5** : 266, 1950.
83. LAIDLAW, J. C., JENKINS, D., REDDY, W. J., et JACOBSON, T., *J. Clin. Invest.*, **33** : 950, 1954.
84. LEVINSON, M. S., *Sovet. Urachebuyi Zbur.*, **44** : 741, 1940.
85. LICHTMAN, A. L., *Delaware State Med. J.*, **25** : 304, 1953.
86. LORENZ, E., *Wien. Klin. Wochenschr.*, **49** : 1195, 1956.
87. LOWE, W. R., *E. E. N. T. Monthly*, **34** : 108, 1955.
88. LUDWIG, O., *Med. Welt.*, **16** : 1181, 1942.
89. MACLEAN, A. L., et BRAMBEL, C. E., *Trans. Am. Ophthbalmol. Soc.*, **44** : 194, 1946.
90. MARGITAY-BECHT, E., *Orvosi Hetilap.*, **82** : 1162, 1938.
91. MARTIN, G. J., et SWAYNE, V., *Science*, **109** : 201, 1949.
92. MATHEWSON, W. R., *Brit. S. Ophthbalmol.*, **28** : 336, 1944.
93. MATUSIS, I. I., *Bull. Biol. Med. Exptl. (U.R.S.S.)*, **4** : 481, 1957.
94. MCGRAW, J. Y., *Laval méd.*, **26** : 375, 1958.
95. MCGRAW, J. Y., *Laval méd.*, **26** : 751, 1958.
96. MCGRAW, J. Y., *Laval méd.*, **27** : 74 et 230, 1959.
97. MCGRAW, J. Y., *Laval méd.*, **27** : 660, 1959.
98. MCGRAW, J. Y., *Laval méd.*, **28** : 82, 1959 ; **28** : 201, 1959.
99. MCGRAW, J. Y., *Laval méd.*, **28** : 372, 1959.
100. MCGRAW, J. Y., *Laval méd.*, **28** : 514, 1959 ; **28** : 643, 1959.
101. MCGRAW, J. Y., *Laval méd.*, **29** : 110 et 232, 1960.
102. MCGRAW, J. Y., *Laval méd.*, **29** : 255, 524 et 673, 1960 ; **30** : 85, 1960.
103. MENKIN, V., *Am. J. Physiol.*, **129** : 691, 1940.
104. MINZ, S., *Probl. Aliment.*, **1** : 45, 1937.
105. MONTGOMERY, H., *U. S. Navy Med. Bull.*, **46** : 1708, 1946.
106. MORRIS, G. E., *Postgrad. Med.*, **14** : 443, 1953.
107. NICOLAJ, P., *Clin. Pædiat.*, **31** : 512, 1949.
108. OWINGS, C. B., *Laryngoscope*, **65** : 21, 1955.
109. PAGE, I. H., *N. Y. Acad. Med. Sc.*, p. 9, 1946.
110. PARIS, R., VAIREL, E., et VAVASSEUR, J., *Ann. pbar. franc.*, **9** : 68, 1951.
111. PARROT, J.-L., et COTEREAU, H., *Compt. rend. Soc. Biol.*, **139** : 902, 1945.
112. PARROT, J.-L., et GALMICHE, P., *Compt. rend. Soc. Biol.*, **139** : 948, 1945.
113. PARROT, J.-L., GALMICHE, P., et RICHET, G., *Comp. rend. Soc. biol.*, **139** : 467, 1945.
114. PARROT, J.-L., LAVOLLAY, J., SEVESTRE, J., et GALMICHE, P., *Compt. rend. Soc. Biol.*, **138** : 179, 1944.
115. PARROT, J.-L., PRÉVOST, H., et COTEREAU, H., *Compt. rend. Soc. biol.*, **141** : 1043, 1947.
116. PATERSON, J. C., *Arch. Path.*, **22** : 313, 1936.
117. PATERSON, J. C., *Arch. Path.*, **29** : 345, 1940.
118. PECK, F. B., et MANN, M., *Am. J. Med. Sci.*, **217** : 82, 1949.
119. PELUSE, J., *Arch. Otolaryngol.*, **44** : 668, 1946.
120. PERKINS, W., *Blood*, 10 sept. 1946.
121. PLISNIER, H., et ANNÆRT, R., *J. dentaire belge*, **26** : 416, 1953.
122. POMERANZE, S., *Geriatrics.*, **8** : 359, 1953.
123. QUICK, A. J., *The hæmorrhagic diseases and the physiology of hæmostasis*, Charles C. Thomas, Springfield, III, 1942.
124. RAUNERT, M., *Z. Urol.*, **32** : 630, 1938.
125. ROBERTS, L. J., BLAIR, R., et BAILEY, M., *J. Pædiat.*, **11** : 626, 1937.

126. ROSKAM, K., et DEROUAUX, G., *Arch. internat. pharmacodyn. et therap.*, **68** : 348, 1944.
127. ROVATTI, B., *Boll. soc. ital. biol. sper.*, **15** : 509, 1940.
128. RUDY, A., BEASER, S. B., et SELIGMAN, A. M., *Arch. Internal Med.*, **73** : 23, 1944.
129. SAUNDERS, F. J., *Endocrinology*, **58** : 412, 1956.
130. SAYLOR, B. W., *Arch. Otolaryngol.*, **50** : 813, 1949.
131. SCARBOROUGH, H., *Brit. Med. J.*, **2** : 916, 1940.
132. SCARBOROUGH, H., *Proc. Roy. Soc. Med.*, **35** : 407, 1942.
133. SCARBOROUGH, H., *Edinburgh Med. J.*, **50** : 85, 1943.
134. SCARBOROUGH, H., *Edin. Med. J.*, **51** : 381, 1944.
135. SCARBOROUGH, H., et BACHARACH, A. L., *Vitamins and Hormones*, Academic Press, Inc. N. Y., **7** : 32, 1949.
136. SCARBOROUGH, H., et STEWART, C. P., *Lancet*, **235** : 610, 1938.
137. SCHEINKER, I. M., *Am. J. Path.*, **24** : 211, 1948.
138. SCHULTZ, M. P., *J. Clin. Invest.*, **15** : 385, 1936.
139. SEBASTIANELLI, A., *Boll. Acad. Lancia Roma*, **8** : 229, 1935.
140. SHANNO, R. L., GRIFFITH, J. Q., Jr., et LA MOTTE, W. O., *Am. H. Ophthalmol.*, **30** : 1556, 1947.
141. SHAPIRO, S., *Postgraduate Med.*, **11** : 73, 1952.
142. SHAPIRO, S. et SPITZER, J. M., *Angiology*, **5** : 64, 1954.
143. SHUTE, E., *Can. M. A. J.*, **45** : 542, 1941.
144. SOKOLOFF, B. T., *Monthly Res. Report, O.N.R.*, p. 33, 1952.
145. SOKOLOFF, B. T., BISKIND, M. S., MARTIN, W. C., et SÆLHOF, C., *Clin. Med.*, **2** : 787, 1956.
146. SOKOLOFF, B. T., et EDDY, W. H., *Citrus Ind.*, **32** : 5, 1951.
147. SOKOLOFF, B. T., et EDDY, W. H., *Citrus, Ind.*, **32** : 16, 1951.
148. SOKOLOFF, B. T., EDDY, W. H., et CONE, G., *Arch. Pathol.*, **54** : 197, 1952.
149. SOKOLOFF, B. T., REDD, J. B., et DUTCHER, R., *Science*, **112** : 112, 1950.
150. SOKOLOFF, B. T., REDD, J. B., et DUTCHER, R., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **75** : 6, 1950.
151. SOLIMAN, F. A., et GREDEM, Y. S., *Nature*, **179** : 102, 1957.
152. STARLING, E. H., *Principles of human physiology*, 4<sup>e</sup> éd., Lea and Fabiger, Philadelphie, 1926.
153. SZENT-GYÖRGYI, A., *Bull. Acad. med. Roumanie*, **2** : 17, 1937.
154. THIENS, C. H., MAJOSVKI, G. J., et SCHUBERT, C., *Federation Proc.*, **1** : 169, 1942.
155. TRONCHETTI, F. et BIANCALANA, D., *Folia endocrinol.*, **4** : 483, 1951.
156. VACEK, V., *Schw. med. Wochenschr.*, **71** : 155, 1941.
157. VAUGHAN, J. M., *Brit. Med. J.*, **2** : 842, 1937.
158. VENNING, E. H., et BROWNE, J. S. L., *Annal. New York Acad. Sci.*, **50** : 627, 1950.
159. WARTER, P. J., DONIO, D. A., et HOROSCHAK, S., *J. Med. Soc. N. J.*, **42** : 391, 1945.
160. WARTER, P. J., DREZNER, H. L., et HOROSCHAK, S., *J. Med. Soc. New Jersey*, **43** : 228, 1946.
161. WATERMAN, W. B., *Am. Heart J.*, **15** : 459, 1938.
162. WEISMANN, N., *Zeitschrift f. klin. Med.*, **102** : 53, 1925.
163. EELD, C. B., *J. Pædiat.*, **9** : 226, 1936.
164. WILSON, R. H., et de EDS, F., *Food Research*, **5** : 89, 1940.
165. WEIGHT, I. S., et LILIENFELD, A., *Arch. Internal Med.*, **57** : 241, 1936.

## ANALYSES

---

Warren H. COLE. **Recent advances in treatment of the cancer patient.** (Nouveaux progrès dans le traitement du cancéreux.)  
*J.A.M.A.*, **174** : 1287-1291 (5 nov.).

Depuis quinze ans d'énormes progrès ont été réalisés dans le traitement du patient cancéreux. Ce progrès est dû aux développements de la chirurgie, de la radiation, de la chimiothérapie et de l'immunologie.

Les meilleurs résultats de la chirurgie sont reliés à une augmentation de la quantité des tissus excisés avec la tumeur, à une meilleure connaissance de la physiologie chirurgicale et à une meilleure anesthésie.

### *Diète préopératoire :*

Cette diète a pour but de corriger la dénutrition évidente par une perte de poids allant de 12 à 15 livres dans le cancer de l'appareil digestif. S'il est impossible de corriger totalement la perte de poids avant l'intervention, il faudrait au moins que le cancéreux puisse gagner de 4 à 5 livres. L'anorexie empêche une diète de plus de 800 à 1 000 calories par jour. Le tubage gastrique peut compenser pour donner de 800 à 1 000 calories de plus. Pour pourvoir à une réelle augmentation de poids, il est parfois nécessaire d'administrer quotidiennement un à deux litres de fructose à dix pour cent et d'acides aminés à cinq pour cent et 500 cm<sup>3</sup> de graisses pour fournir de 1 350 à 1 900 calories supplémentaires. Le tout procurera de 3 150 à 3 700 calories. A moins d'une fistule intestinale ou d'une autre source de perte alimentaire, cette diète augmentera le poids corporel.

La plupart des cancéreux souffrent d'anémie et d'hypoprotéïnémie. L'anémie est corrigée par des transfusions sanguines, du plasma et du sérum-albumine. Les résultats de laboratoire peuvent porter à discussion : le taux des protéines peut rester à un niveau sanguin normal même avec un apport alimentaire protéinique normal depuis plusieurs semaines.

### *Aspects techniques de la chirurgie :*

Il faut éviter la préparation du champ opératoire par lavage au savon et brossage afin de pas manipuler ou masser la tumeur palpable

ou non et déloger les cellules cancéreuses. Cette mobilisation cellulaire peut se produire même dans la préparation du champ abdominal. Il faut appliquer un antiseptique légèrement en se servant d'éponges.

Les bords de l'incision doivent être recouverts durant toute l'intervention pour prévenir l'implantation dans la plaie, des cellules venant des lymphatiques et des veinules.

On doit éviter de manipuler la tumeur aussi bien avant que durant l'intervention. Cette précaution est possible pour la chirurgie abdominale mais assez difficile au cours de la chirurgie du cou. Ceci pourrait expliquer le haut pourcentage de récurrence locale des lésions malignes du cou.

Au tout début de l'intervention, il faut ligaturer les vaisseaux tributaires de la tumeur, comme les artères et les veines hémorroïdaires supérieures dans la résection abdomino-périnéale ; de même, il faut ligaturer la lumière intestinale plusieurs pouces en amont et en aval de la tumeur et aussi irriguer la lumière intestinale avant l'anastomose.

L'irrigation du champ opératoire avec la moutarde azotée ou l'hypochlorite de soude est aussi efficace. Pour être avantageuse, cette irrigation doit durer au moins cinq minutes.

#### *Perfusion d'agents anticancéreux :*

Tout spécialement pour les cancers avancés, pour le mélanome malin on peut utiliser la moutarde azotée, la moutarde phénylamine, le triéthyléthiophosphoramidate, l'actinomycine D et le 5-fluorouracil. Les bons résultats sont purement temporaires, mais il est logique d'être optimiste et de supposer qu'avec de meilleures substances les résultats heureux seront permanents.

#### *Thérapeutiques adjuvantes :*

La moutarde azotée et le triéthyléthiophosphoramidate peuvent être administrés à la dose de 0,4 mg par kilogramme de poids jusqu'à une dose totale limite de 30 mg. On administre la moitié de la dose le jour de l'intervention et la moitié en deux doses dans les jours subséquents. Cette méthode est efficace dans le cancer du sein, mais non dans le cancer du côlon et du rectum.

#### *Chimiothérapie :*

Depuis l'introduction de la moutarde azotée par Goodman et Gilman, il y a quinze ans, plus de 100 000 substances ont été essayées chez l'animal. Une centaine de substances sont efficaces chez l'animal, une douzaine chez l'homme, mais elles n'agissent que temporairement.

Le méthotrexate est le seul agent qui semble donner des résultats permanents. Le 5-fluorouracil (Fu) et le 5-fluoro-2'-deoxyuridine (FUDR) sont les agents qui semblent pouvoir donner le plus d'espoir dans les tumeurs solides : cancer du sein, du côlon et du rectum.

#### *Vaccins et anticorps :*

Les expériences indiquent que les sujets atteints d'un cancer avancé ne possèdent pas de facteurs immunisants pour détruire les cellules

cancéreuses inoculées, mais que les jeunes individus non cancéreux possèdent un certain type de facteur immunisant qui pourrait détruire les cellules cancéreuses inoculées.

André JACQUES.

Guy OFFRET. **Examen histologique d'un globe opéré de cataracte avec zonulolyse enzymatique.** *Bull. et mém. Soc. fr. opht.*, p. 135, 1959.

L'emploi de l'alpha-chymotrypsine dans l'opération de la cataracte est relativement récent. Certains chirurgiens se déclarent enchantés des suites opératoires ; d'autres constatent des réactions et parfois des nécroses plus ou moins notoires du segment antérieur.

Le professeur Guy Offret a eu l'occasion de faire l'examen anatomopathologique d'un œil humain opéré de cataracte avec l'alpha-chymotrypsine, six jours avant le décès du sujet. Voici les points saillants de la vérification anatomique de cet œil six heures après le décès.

En plus des constatations normalement rencontrées sur un globe récemment opéré de cataracte, l'auteur jette un coup d'œil plus attentif sur les fibres de la zonule. Les insertions postérieures sont respectées et les fibres sont visibles sur leur trajet de l'ora aux procès ciliaires. Les insertions antérieures sont rompues par une section franche ; il n'y a pas de réaction inflammatoire aux procès ciliaires. L'hyaloïde est visible et partout intacte.

En résumé, cet examen anatomopathologique montre donc :

1. Un processus de cicatrisation à peu près normal dans son évolution à l'endroit de l'incision ;
2. Une certaine congestion de l'iris ;
3. Une rupture des fibres zonulaires, qui sont brisées à une certaine distance de leur origine ciliaire ;
4. Une exsudation assez importante de la supraciliaire et un petit exsudat de la chambre antérieure ;
5. L'intégrité de l'hyaloïde

*On peut donc tirer les conclusions suivantes :*

1. Le processus biologique aboutit à la destruction d'une partie des fibres à l'exclusion des autres ;
2. Les manifestations inflammatoires ne sont pas dues à l'action de l'alpha-chymotrypsine, mais plutôt au traumatisme chirurgical ;
3. Les régions au contact desquelles l'alpha-chymotrypsine est portée, ne sont pas le siège d'une réaction inflammatoire particulière.

Jacques BOULANGER.

A. TICKNER et P. D. MIER. **Serum cholesterol, uric acid and proteins in psoriasis.** (La cholestérolémie, l'urécémie et la protéinémie dans le psoriasis). *Brit. J. Derm.*, **22**: 131-137, (avril) 1960.

Des examens systématiques concernant le dosage du cholestérol, de l'acide urique et des protéines furent faits chez 86 patients souffrant de psoriasis.

Comme d'habitude, dans le psoriasis, les constatations furent peu instructives.

Le cholestérol du sérum a été trouvé un peu élevé (au-dessus de 250 mg pour cent) dans 20 pour cent des cas. Le taux a été plus élevé dans les psoriasis légers (32 pour cent) et moins élevé dans les grands psoriasis (dix pour cent).

Les auteurs tentent d'expliquer ce phénomène en disant que c'est, sans doute, le contenu des squames de psoriasis qui l'explique.

Le taux des protéines du sérum est abaissé en ce qui concerne les protéines totales et les albumines. Toutefois, les  $\alpha_2$ -globulines et les  $\beta$ -globulines sont augmentées. Plus le psoriasis est étendu, plus ces anomalies sont marquées, excepté pour les  $\beta$ -globulines qui ont tendance à baisser.

L'acide urique est élevé au-dessus de cinq mg pour cent dans 21 pour cent des cas, mais au-dessus de six à cinq mg pour cent dans seulement quatre pour cent des cas. Vu les récents travaux sur le taux normal de l'acide urique dans le sérum, les auteurs n'accordent que peu de valeur à l'uricémie dans le psoriasis.

Le psoriasis en ce qui concerne ces différents examens demeure un problème entier.

Émile GAUMOND.

P. NOËL. **États d'arriération intellectuelle.** *Encycl. méd.-chir.*, Pédiatrie, 4101 J<sup>10</sup> (12-1960), 6 pages.

Les états d'arriération intellectuelle chez le grand enfant posent trois grands problèmes :

— un problème étiologique, complexe, que la multiplicité des travaux n'éclaire encore qu'incomplètement. Ainsi peut-on invoquer des facteurs héréditaires, des causes pathogènes *in utero* et dans les premiers mois de la vie, des causes obstétricales, des causes provenant du milieu ;

— des problèmes diagnostiques très importants car il en découle des conclusions capitales sur le plan social et pédagogique ;

— des problèmes thérapeutiques, enfin. Les traitements médicamenteux (toniques généraux, acide glutamique, vitamines, voire encéphalographie gazeuse) ne peuvent être que les auxiliaires d'une thérapeutique pédagogique précoce, méthodique, prolongée, souple, autant

que possible au sein de la famille. Dans l'état actuel de l'assistance aux arriérés mentaux, les solutions sont insuffisantes et rarement satisfaisantes.

L'auteur fait ici une intéressante étude clinique de l'idiotie, de l'imbécillité et de la débilité mentale avec leurs différentes variétés étiologiques.

R. MALLET. **Diabète infantile.** *Encycl. méd.-chir.*, Pédiatrie, 4059 K<sup>5</sup> (12-1960), 12 pages.

Ce chapitre sur le diabète infantile est à plusieurs points de vue d'un intérêt primordial :

Du point de vue clinique, l'insulinothérapie a permis de modifier les aspects immédiatement graves du diabète infantile et les enfants correctement traités ont un développement staturo-pondéral, génital et intellectuel normal.

La mortalité a beaucoup baissé et les complications dégénératives constituent à l'heure actuelle le principal facteur de mortalité.

Du point de vue thérapeutique, le « régime libre » qui n'est pas, comme certains le prétendent, « l'anarchie », apporte une simplification évidente. Quant à l'insulinothérapie, elle doit être bien conduite et nécessite pour sa surveillance que les parents soient parfaitement éduqués et sachent adapter rigoureusement les doses.

Du point de vue social, l'éducation en camps de vacances et en internats, et le choix de la situation future des jeunes diabétiques sont les deux problèmes majeurs. Enfin, du point de vue statistique, il faut s'attendre à une augmentation du nombre d'enfants diabétiques dans les années à venir. La détection précoce et la thérapeutique mieux réglée permettent, en effet, la survie d'un grand nombre d'enfants qui, parvenus à l'âge adulte, assureront une diffusion plus grande de la maladie.

H.-M. GALLOT. **Psychiatrie infantile médico-légale.** *Encycl. méd.-chir.*, Pédiatrie, 4101 R<sup>10</sup> (12-1960), 7 pages.

L'enfance coupable pose les problèmes les plus intéressants et les plus délicats de toute la psychologie médico-sociale puisqu'il faut s'efforcer de prévenir la délinquance et de prendre les mesures nécessaires pour éviter les récidives en amendant les sujets.

Grâce aux magistrats des tribunaux d'enfants, aux psychiatres, psychologues et éducateurs spécialisés qui se sont toujours imposé la tâche difficile de mieux comprendre la psychologie de l'enfant, une évolution s'est faite du point de vue juridique. Aujourd'hui, la délinquance n'est plus sanctionnée par une peine, mais par des mesures éducatives que l'on tâche d'approprier à chaque cas.

Dans ce fascicule, le lecteur trouvera des renseignements utiles sur les facteurs étiologiques et les aspects psychiatriques de la délinquance infantile, ainsi que les lois sociales, les mesures de prévention et les principes de rééducation concernant les jeunes délinquants.

P. ROYER et N.-P. MASSE. **Croissance normale, nanismes, gigantismes.** *Encycl. méd.-chir.*, Pédiatrie, 4003 A<sup>10</sup>, A<sup>20</sup>, 4005 A<sup>10</sup> (12-1960), 18 pages, 15 figures.

Les lois de la croissance de l'enfant normal ont été remises à l'étude ces dernières années par des enquêtes transversales et longitudinales. La notation et l'expression graphique de la croissance statur pondérale, du développement dentaire et de la maturation squelettique et pubérale se sont codifiées.

Le lecteur trouvera dans ce travail une mise au point pratique sur ces notions de physiologie et de représentation graphique de la croissance.

Il trouvera en outre un exposé très complet sur les troubles de la croissance staturale :

- petites et grandes tailles non pathologiques ;
- croissances excessives ou insuffisantes et leurs causes ; chaque syndrome envisagé comporte un rappel étiologique clinique et thérapeutique.

J.-C. GABILAN. **Diagnostic des purpuras.** *Encycl. méd.-chir.*, Pédiatrie, 4082 A<sup>20</sup> (12-1960), 4 pages.

Sous le terme de purpura on désigne des lésions cutanées faites d'hémorragies interstitielles spontanées et, par extension, une affection provoquant des hémorragies cutanéomuqueuses ou viscérales spontanées, liées à une atteinte plaquettaire ou capillaire sans anomalie prédominante des autres facteurs de l'hémostase. Si le diagnostic de l'éruption purpurique est généralement facile cliniquement, celui des troubles de l'hémostase réclame de nombreux examens (temps de saignement, étude de la résistance capillaire, étude quantitative, morphologique et fonctionnelle des plaquettes, étude du myélogramme).

Partant des résultats de ces examens il est possible de préciser s'il s'agit d'un purpura par insuffisance plaquettaire ou par atteinte capillaire, mais il est parfois difficile de poser un diagnostic étiologique précis. Il est des cas relativement simples (notion d'intoxication existence d'un syndrome infectieux, etc.), il en est aussi d'autres (thrombopathies par exemple) où il est nécessaire de faire appel aux services d'un laboratoire spécialisé. L'auteur envisage successivement les thrombopénies, thrombopathies et thrombocytémies, puis les purpuras par

atteinte capillaire (purpura rhumatoïde, capillarites aiguës infectieuses, fragilités capillaires, maladie de Willebrand, purpura dermatologique) et discute chacun des éléments du diagnostic.

P. DESHAYES. **Déviations vertébrales chez le grand enfant.**

*Encycl. méd.-chir., Pédiatrie, 4007 A<sup>10</sup> (12-1960), 16 pages, 18 figures.*

Il est plus difficile d'affirmer l'existence d'une scoliose que de définir une lordose ou une cyphose, ces deux dernières variétés de déviations vertébrales étant d'un diagnostic facile avec le seul fil à plomb.

La scoliose, par contre, exige un examen clinique complet pratiqué selon les règles précises afin de distinguer ce qui est attitude scoliotique et scoliose vraie. Elle exige une confirmation radiologique et une surveillance régulière pour grouper les éléments du pronostic. Il existe, en effet, de nombreuses formes de scolioses (d'origine osseuse, nerveuse, musculaire, etc.) ; certains sont évolutives, d'autres se réduisent à une déformation mineure.

Enfin, le choix des traitements (gymnastique, traitement orthopédique, interventions chirurgicales) est difficile et doit tenir compte de nombreux facteurs (étiologie, type clinique et radiologique, âge du sujet, résultats possibles, etc.).

Le médecin praticien et le pédiatre trouveront dans cette étude très complète un enseignement précieux et de grand intérêt pratique.

## REVUE DES LIVRES

---

**Manuel de psychiatrie**, par Henri EY, Paul BERNARD et Charles BRISSET, *Masson & Cie*, 1960.

A mesure qu'une science se décompose en disciplines diverses, les conceptions de ceux qui s'y livrent se modifient, si bien qu'avec les années le spécialiste en vient à considérer son propre corps de doctrine comme la base fondamentale du système de connaissances qui lui a donné l'essor. Il lui arrive, aussi, de confondre une partie de la science qu'il pratique avec les conceptions qu'il s'en fait. Ainsi, en médecine, au cours des âges, on a vu des physiologistes tout ramener à la physiologie, des psychiatres tout réduire à la psychiatrie, des médecins férus de médecine psychosomatique se préoccuper avant tout de découvrir chez leurs malades les rapports de l'inconscient avec les fonctions vitales.

On ne saurait reprocher cette confusion des conceptions et des écoles, des disciplines et des tendances aux auteurs du *Manuel de psychiatrie* publié l'an dernier chez Masson et Cie, libraires de l'Académie de médecine de France. En effet, Henri Ey, Paul Bernard et Charles Brisset ont évité cet écueil. Leur manuel de psychiatrie se subdivise en huit parties qui traitent, tour à tour, de la connaissance de l'âme considérée dans ses divers états et dans ses opérations, de l'évolution de la psychiatrie et de ses diverses tendances doctrinales, de la séméiologie et des méthodes d'investigation, des procédés paracliniques, des troubles de la personnalité et de l'activité psychique.

Quelle place occupe, dans les sciences de l'homme, la psychiatrie ? Il faut reconnaître que c'est une science de base depuis que la notion de maladie mentale s'est fixée. Encore faudrait-il définir l'expression *science de base* ! A notre avis, la psychiatrie, parce qu'elle a pour objet *l'image renversée de l'objet de la psychologie*, influence nécessairement notre conception de l'homme et des rapports du physique et du moral. Toute connaissance qui tient compte de l'homme tout entier est une science de base. La synthèse des points de vue particulier est indispensable à la compréhension de l'homme.

Pendant des siècles, on expliqua les maladies mentales par la démonologie. Enfin, Pinel vint et les médecins commencèrent d'étudier, d'une façon vraiment scientifique, les désordres qui, survenant dans la

disposition matérielle des parties constituantes de l'organisme et dans les actes qu'elles sont appelées à remplir, ont des conséquences psychiques. La notion de libre-arbitre a joué un rôle important dans l'évolution de la psychiatrie, un rôle de frein. On se refusait à admettre que le physique puisse exercer pareille influence sur l'esprit, l'intelligence et la conscience.

Le *Manuel de psychiatrie* de MM. Henri Ey, Paul Bernard et Charles Brisset, destiné aux étudiants, aux praticiens, aux spécialistes et aux auxiliaires de la profession, contient un exposé succinct, mais clair, net, précis, compréhensible, intelligent de la psychiatrie et de ses tendances actuelles. C'est un livre indispensable à tous ceux à qui il est destiné. Écrit dans une langue châtiée qui repose de tant de manuels truffés de termes étrangers, cet ouvrage ne saurait trop leur être recommandé.

Charles-Marie BOISSONNAULT

**Les fonctions de nidation utérine et leurs troubles.** (Colloque de la Société nationale pour l'étude de la stérilité et de la fécondité, Bruxelles, juin 1960.) Un volume de 392 pages, avec 82 figures, 24 planches dont 2 en couleurs, 40 tableaux et diagrammes (16×24,5) : 60 nf. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

Dans le cadre général de l'étude de la fécondité et de la stérilité humaines, il a paru fondamental de rassembler les connaissances acquises sur un moment crucial du développement de l'œuf, la fixation à l'utérus. Les spécialistes les plus qualifiés dans ce domaine ont apporté leur contribution :

G. Mayer étudie la morphologie et la physiologie comparées de l'ovo-implantation, tandis que R. Canivenc traite du problème étonnant des nidations différées. M. C. Shelesniak et P. F. Kraicer explorent les facteurs responsables de la formation du déciduome. Les mécanismes précis de l'implantation du blastocyste du lapin sont disséqués par B. G. Boving, tandis que C. Lutwak-Mann traite des aspects biochimiques de l'implantation de ce même blastocyste. Le problème des causes de la mortalité précoce des embryons est abordé par E. C. Amoroso et J. S. E. David.

Après une étude introductive sur la nidation normale chez *Macaca Mulatta*, de E. M. Ramsey, A. T. Hertig apporte une documentation iconographique extrêmement riche, histologique et histochimique, sur la nidation des œufs humains normaux et anormaux. La structure du nid utérin est ensuite explorée d'une manière approfondie. A l'aide des microscopies photonique et électronique, F. Cartier, R. et F. Moricard étudient la morphologie de l'endomètre au moment qui précède immédiatement la nidation, tandis que M. Gaudefroy apporte le résultat de l'exploration cyto-hormonale d'une série d'endomètres prélevés après nidation récente. E. Bontke se livre à une étude histo-chimique très poussée de l'endomètre prémenstruel et gravide, et des

corps jaunes correspondants. H. Hamperl et G. Hellweg attirent l'attention sur une cellule particulière au chorion endométrial en phase sécrétoire, cellule distincte de la cellule déciduale. P. Wilkin étudie la vascularisation de l'endomètre progestatif, tandis que R. Palmer décrit le comportement du muscle utérin et de ses formations sphinctériennes au moment de la nidation.

Le diagnostic hormonal de la nidation récente par la mise en évidence de la gonadotrophine chorionique est discuté par S. et P. Ashcheim. J. Ferin et A. Van Ganswinkel traitent de la fréquence et de la signification du signe de Hartmann. Les aspects anatomo-cliniques des avortements spontanés précoces sont examinés par Linton-Snaith, et, pour finir, G. I. M. Swyer passe au crible d'une critique serrée le problème thérapeutique soulevé par l'avortement isolé ou habituel.

Cette mise au point du problème extrêmement complexe de l'ovo-implantation est un instrument de travail indispensable pour le biologiste spécialisé et le médecin qui s'intéresse à la physio-pathologie de la reproduction humaine.

**Schémas de travaux pratiques : myologie, angéiologie, neurologie, topographie.** A l'usage des étudiants de 1<sup>re</sup> année de médecine, par le docteur Claude LIBERSA, maître de conférences à la Faculté de médecine de Lille. Préface du professeur agrégé OLIVIER. Fascicule III. — *Membre supérieur*, 108 pages, 1960 : 14 nf ; fascicule IV. — *Membre inférieur*, 114 pages, 1960 : 15 nf. Deux fascicules 21×27 à feuillets détachables. Vigot Frères, éditeurs, 23, rue de l'École-de-Médecine, Paris (VI<sup>e</sup>).

Le professeur agrégé Claude Libersa présente en deux fascicules ce que l'étudiant doit savoir sur les parties molles des membres. Ils font suite aux fascicules I et II du professeur agrégé Olivier sur l'ostéologie et l'arthrologie et ils sont réalisés dans le même esprit : les figures comportent de longues légendes, l'auteur emploie la nomenclature internationale, dite nomenclature de Paris, en double avec l'ancienne terminologie ; il n'y a pratiquement jamais d'abréviations.

Chaque élément est d'abord étudié isolément. Un résumé très bref précède le schéma. Chaque muscle est représenté en place sur le squelette et à ce dessin est juxtaposé un diagramme des insertions, facilitant ainsi le travail de l'étudiant. Il en est de même pour chaque vaisseau, pour chaque nerf.

Puis tous ces éléments sont étudiés en place, dans leurs rapports réciproques : à l'anatomie descriptive fait suite l'anatomie topographique.

Les schémas sont allégés de tous les détails inutiles. Destinés à de futurs médecins, c'est dans cet esprit qu'ils sont réalisés, mettant l'accent sur l'aspect fonctionnel et s'attachant à montrer l'intérêt pratique de chaque disposition : c'est la tendance actuelle de l'anatomie, c'est

aussi le but de la réforme des études médicales qui entre bientôt en application.

On sait l'importance du dessin en anatomie, et du dessin précis. Ces fascicules aideront l'étudiant au cours des travaux pratiques et constitueront pour lui un excellent aide-mémoire. Volontairement simples, ils ne prétendent pas remplacer les traités d'anatomie que l'étudiant doit posséder : ils veulent simplement faciliter son travail.

Ces fascicules III et IV de schémas de travaux pratiques, entièrement conçus et réalisés, comme les fascicules I et II, pour les étudiants par les professeurs qui leur enseignent chaque jour l'anatomie et qui connaissent leurs difficultés, auront leur faveur et l'agrément du corps enseignant.

### **Schémas de travaux pratiques : d'ostéologie et d'arthrologie.**

A l'usage des étudiants de 1<sup>re</sup> année de médecine, par le docteur Georges OLIVIER, maître de conférences à la Faculté de médecine de Paris. Préface du professeur Gaston CORDIER. Fascicule I. — *Le squelette appendiculaire*, 114 pages, 1959 : 12 nf 50 ; fascicule II. — *Le squelette axial*, 84 pages, 1959 : 9 nf 50. Deux fascicules 21×27 à feuillets détachables. Vigot Frères, éditeurs, 23 rue de l'École-de-Médecine, Paris (VI<sup>e</sup>).

Il existe d'excellents précis de dissection, mais l'étudiant ne disposait d'aucun guide pour les travaux pratiques d'ostéologie : cette lacune est maintenant comblée par les fascicules du professeur agrégé Olivier.

La tendance actuelle donne la priorité au visuel, au dessin : c'est pourquoi ces schémas ne comportent pas de texte, mais seulement de longues légendes. Le but est de fournir un aide-mémoire à l'étudiant qui écoute l'exposé oral de son aide d'anatomie, et non de remplacer cet exposé ou le texte des livres. S'adressant aux débutants, l'auteur décompose les difficultés : chaque os est figuré face par face, puis vient le diagramme des insertions musculaires. De même pour les articulations, dont les différentes parties sont figurées tour à tour. Il n'y a pratiquement jamais d'abréviations.

Mais ces fascicules n'ont pas seulement des visées pédagogiques : la spécialisation de l'auteur en ostéologie lui a permis d'apporter quelques nouveautés.

Tout d'abord il a fait table rase des petits détails décrits par Hove-lacque et repris dans toutes les « questions » ; car ce sont des variations occasionnelles, sans intérêt pratique pour un futur médecin : comme le dit le professeur Cordier dans sa préface, l'étudiant n'a besoin de connaître que ce que les classiques ont vu et bien vu.

Ensuite l'auteur emploie la terminologie internationale, dite nomenclature de Paris, en double avec l'ancienne terminologie : car les étudiants doivent désormais connaître les deux,

Enfin le docteur Olivier insiste sur certains points qui débordent l'enseignement classique des travaux pratiques, mais qui représentent la tendance moderne de l'anatomie : ainsi l'architecture interne des os, l'innervation et le mécanisme articulaire, l'aspect radiologique des articulations, bref tout ce qui concerne l'anatomie fonctionnelle, c'est-à-dire l'anatomie vivante.

**Le diagnostic précoce des affections abdominales aiguës**, par Sir Zachary COPE, chirurgien consultant à *St. Mary's Hospital*, de Londres, membre du *Royal College of Surgeons*. Première édition française d'après la onzième édition anglaise. Traduit de l'anglais par Martial VILLEMEN. Un volume 13×24 de 208 pages, 36 figures et 4 planches radiographiques hors-texte, 1960 ; 20 nf. *Vigot Frères*, éditeurs, 23, rue de l'École-de-Médecine, Paris (VI<sup>e</sup>).

Tous ceux qui ont l'expérience des cas communément appelés « abdomens aigus » seront sans doute d'accord avec l'auteur pour dire que, dans ces affections, le diagnostic précoce est exceptionnel. Ils sont encore trop nombreux ceux qui ne comprennent pas l'entière signification des petits symptômes précoces dans les syndromes abdominaux aigus, ceux qui considèrent l'accélération du pouls et la contracture musculaire de la paroi comme pathognomoniques de l'appendicite à son début, ou qui ont du mal à croire qu'un malade au ventre plat, sans température et dont le pouls est normal, puisse avoir un ulcère gastrique perforé.

Il apparaîtrait donc qu'il y a place pour un petit livre qui serait uniquement consacré au diagnostic précoce de ces cas. En vérité on admettra facilement que le diagnostic précoce permet un pronostic meilleur. Le présent volume sera peut-être jugé insuffisant, l'auteur a, du moins conçu l'entreprise d'aider le lecteur à se faire une opinion exacte malgré les symptômes variés et intriqués qui se manifestent dans les syndromes abdominaux aigus.

Dans ce livre on ne trouvera pratiquement pas de références et aucune bibliographie. L'auteur connaît pourtant la grande dette de reconnaissance qu'il a envers des Maîtres comme Murphy, Moynihan, Rutherford, Morison, Maylard et bien d'autres. Mais son dessein a été de ne rien écrire qu'il n'ait été à même de confirmer de nombreuses fois et de démontrer à nouveau par son expérience personnelle.

En même temps, l'auteur a introduit plusieurs points diagnostiques qui étaient, soit inconnus, soit mal utilisés auparavant. Dans la première catégorie on peut mentionner : la douleur de l'épaule d'origine phrénique, le test du muscle obturateur, et le test destiné à reconnaître l'origine thoracique ou abdominale d'une douleur. Dans la seconde : la zone d'hyperesthésie de l'appendicite, la zone axillaire de l'ulcère perforé, le test d'extension des psoas, la signification ambiguë de la douleur testiculaire, sont de bons exemples.

## CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

---

Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval

---

Séance du 26 janvier 1961, à la Faculté de médecine

1. René PION et C.-A. MARTIN : *Lobotomie préfrontale dans le traitement des névroses sévères* ; en discussion : Maurice COULOMBE ;
  2. J.-A. GRAVEL et Maurice BEAULIEU : *Commisurotomie mitrale à l'aide d'un dilateur* ;
  3. Maurice BEAULIEU et J.-A. GRAVEL : *Cardiotomie pour ablation d'un cathéter intraveineux* ;
  4. Léonard BERNIER : *La cytologie exfoliatrice dans un milieu hospitalier* ; en discussion : Alexandre MEISELS ;
  5. Fernand HOULD : *La dysautonomie familiale* ; en discussion : Claude BÉLANGER.
- 

Séance du 16 février 1961, à la Faculté de médecine

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

**Associés et certifiés**  
**du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada**

---

Le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada a récemment publié la liste des candidats heureux à la dernière session d'examens tenue l'automne dernier tant pour le titre d'associé que pour le certificat de spécialiste.

Parmi les nouveaux Associés (*Fellows*) du Collège royal, nous relevons les noms suivants :

En *médecine*, les docteurs Léo Gosselin, de Chicoutimi, Yvon Goulet, de Montréal, Michel Lacombe, de Montréal, Raymond Laflamme, de Québec, Pierre Nadeau, de Montréal, André Proulx, de Montréal, Jean-Guy Quenneville, de Montréal, Guy Saucier, de Québec, J.-Isaac Teitelbaum, de Montréal, et Florent Thibert, de Montréal ;

En *médecine (neurologie)*, le docteur André Barbeau, de Montréal ;

En *médecine (pédiatrie)*, les docteurs François-Luc Chicoine, de Montréal, et Bernard Thérien, de Sherbrooke ;

En *médecine (pathologie)*, les docteurs Léonard Bernier, de Québec Paul-M. Gagnon, de Québec, et Jean Sirois, de Hull ;

En *médecine (radiologie thérapeutique)*, le docteur Léopold Genest, de Chicoutimi ;

En *chirurgie*, les docteurs Claude Bergeron, de Montréal, Gérard-Magella Couture, d'Alma, Raymond-Marie Dion, de Québec, Camille Gosselin, de Québec, Jean-Louis Leclerc, de Montréal, Louis-Philippe Lejeune, de Sherbrooke, Jean-Guy Paillé, de Drummondville, Paul-Émile Patry, de Québec, René-Georges Tremblay, de Shawinigan, Jean-Guy Vallée, de Montréal, et J.-Maurice Vignault, de Québec ;

En *chirurgie (obstétrique et gynécologie)*, les docteurs André-Hubert Bernier, de Rimouski, et Jean Turmel, de Lévis ;

En *chirurgie (ophtalmologie)*, le docteur Jean Dumas, de Montréal ;

En *chirurgie (chirurgie orthopédique)*, les docteurs Jean-Jacques Ferland, de Québec, et Raymond Lemaire, de Pont-Viau ;

En *chirurgie (otolaryngologie)*, le docteur Louis-Philippe Charbonneau, d'Ottawa.

Parmi les candidats heureux aux examens pour le certificat de spécialisation, nous relevons les noms suivants :

En *anesthésie*, les docteurs Louis-Paul Hamelin, de Trois-Rivières, Claude Hébert, de Québec, Alfred Jobidon, de Québec, Georges-Gérard Lavoie, de Montréal, François Parent, de Québec, Jean-Guy Patoine, de Québec, et Florian-Laurent Poirier, de Québec ;

En *médecine interne*, les docteurs Henri Bellemare, de Montréal, Sylvio Desautels, de Montréal, Bertrand Giguère, de Montréal, Jules-Daly, de Hull, et Irving Yachnin, de Montréal ;

En *pédiatrie*, les docteurs Paul-H. Giguère, de Montréal, Gaétan Nolin, de Montréal, Bernard Quesnel, de Verdun, et André Soucy, de Montréal ;

En *pathologie*, le docteur Claire Turgeon, de Montréal ;

En *médecine physique et réhabilitation*, le docteur Rémi Guimond, de Chicoutimi ;

En *psychiatrie*, les docteurs Pierre-Paul Déom, de Montréal, Charles-Jules Lamarre, de North Battleford (Sask.), Hébert Langevin, de Gamelin, Pierre-Gérard Martel, de Laval-des-Rapides, Normand Plante, de Québec, Gaston-D. Morin, d'Ottawa, et Claude Saint-Laurent, de Québec ;

En *radiologie diagnostique*, les docteurs Robert Blackburn, de Sherbrooke, Gabriel Deslauriers, de Saint-Hyacinthe, Robert-F. Gagnon, de Rivière-du-Loup, Léo-Paul Léger, de Montréal, Gisèle Lussier, de Montréal, et Claude Roy, de Québec ;

En *radiologie thérapeutique*, les docteurs Raymond Bernier, de Roberval, Robert Blackburn, de Sherbrooke, et Gabriel Deslauriers, de Saint-Hyacinthe ;

En *chirurgie générale*, les docteurs Ghislain Beaudoin, de Jonquière, Didace Bourgeois, de Chicoutimi, Jules Bureau, de Sherbrooke, Benoît Deshaies, de Montréal, Jean-G. Desjardins, de Montréal, Romulus Saint-Laurent, de Montréal, et Moïse Vignault, de Montréal ;

En *obstétrique*, le docteur Gilles Amyot, de Montréal ;

En *obstétrique et gynécologie*, les docteurs Jean Lafrenière, de Trois-Rivières, Rémi Larochelle, de Montréal, Jean Lemay, d'Ottawa, Gérard Ostiguy, de Montréal, et André Trudel, de Sherbrooke ;

En *chirurgie orthopédique*, le docteur Louis-J. Papineau, de Montréal ;

En *otolaryngologie*, les docteurs Jean Brisson, de Hull, Roger Desjardins, de Montréal, et Paul-Henri Fortin, d'Ottawa ;

En *chirurgie thoracique*, le docteur Gilles Lepage, de Montréal ;

En *urologie*, le docteur Camille Pellerin, de Trois-Rivières.

---

### La lutte contre le cancer

---

Le mois d'avril est particulièrement consacré à la lutte contre le cancer, au Canada et aux États-Unis. A cette occasion, la Société canadienne du cancer désire attirer l'attention sur son champ d'action et sur les buts de son œuvre.

L'activité de la Société s'étend aux dix provinces de notre pays dans la lutte contre le cancer. A cette fin, la Société se propose trois objectifs bien précis :

1. *Les recherches.* Aider les courageux chercheurs médicaux et supporter financièrement l'entraînement professionnel. A cet effet, l'an dernier, l'Université Laval a reçu de notre Société près de \$30,000, en octroi pour recherches et bourses universitaires.

2. *L'éducation.* Renseigner le public sur les symptômes possibles du cancer, donner des conseils appropriés et, surtout, recommander de consulter son médecin régulièrement.

3. *Le bien-être.* Aider le plus possible les malades cancéreux, en leur fournissant gratuitement les pansements nécessaires, selon leur besoin, certains équipements spéciaux, le transport de malades nécessaires aux Cliniques anticancéreuses et, enfin, visites aux malades à l'hôpital et à domicile.

L'an dernier 149 989 pansements ont ainsi été distribués à 340 patients par la Section de Québec de la Société canadienne du cancer. Nous devons rendre ici un hommage bien mérité à tous les bénévoles qui ont consacré et consacré plus de 4 400 heures à la fabrication et à la distribution de ces pansements. Leur contribution est une forme tangible du don de soi au service de la cause que poursuit la Société. Puissent ces bénévoles avoir encore des imitateurs dans ce champ d'activité. Il y a bien d'autres services qui sont rendus par le Service du bien-être qu'il serait trop long d'énumérer ici.

Trop de Canadiens l'an dernier, sont morts du cancer, maladie qui vient au deuxième rang après les maladies du cœur. Beaucoup de vies auraient pu être sauvées si on avait connu les symptômes ou signes du cancer et si on avait, consulté son médecin. C'est le but particulier de notre service d'éducation d'informer le public par tous les moyens possibles sur les sept principaux signes du cancer, et ce, par des conférences, des films, et des brochures traitant du cancer et des moyens à prendre pour enrayer à temps cette terrible maladie.

Pour réaliser nos différents programmes, nous comptons uniquement sur les dollars que le public veut bien souscrire, lors de notre campagne annuelle. Nous ne recevons aucun octroi ou subvention. C'est dire que nous espérons que tous et chacun apporteront leur contribution lors de notre Campagne du 1<sup>er</sup> au 24 avril 1961, pour permettre à la Société d'atteindre l'objectif fixé.

LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER

---

### Une subvention fédérale au nouvel hôpital de Lachute

---

Le nouvel hôpital de la Providence à Lachute, P. Q., comprenant 66 lits de traitement actif, 30 berceaux et le logement pour 15 infirmières, a été terminé à l'aide d'une subvention fédérale s'élevant à \$175 200, a annoncé aujourd'hui l'hon. J. Waldo Monteith, ministre de la Santé nationale et du Bien-être social.

Cet édifice en béton armé remplace une résidence privée qui avait servi d'hôpital. Il desservira le comté d'Argenteuil et la région du lac des Deux-Montagnes, soit une population d'environ 30 000 personnes.

---

### Subvention fédérale à l'hôpital Notre-Dame de Fatima

---

L'honorable J. Waldo Monteith, ministre de la Santé nationale et du Bien-être social a annoncé aujourd'hui qu'avec l'aide d'une subvention fédérale de \$258 200, l'hôpital Notre-Dame de Fatima, à Sainte-Anne de la Pocatière, Québec, construira une nouvelle aile comprenant 47 lits de traitement actif, 32 berceaux, 50 lits pour malades chroniques, et 19 lits d'infirmières.

Le nouvel édifice comprendra également des sections médicales et administratives. L'hôpital dessert Sainte-Anne de la Pocatière et une partie du comté de Kamouraska, soit une population évaluée à 15 000 habitants.

---

### XXI<sup>e</sup> Conférence de l'Union internationale de chimie XVIII<sup>e</sup> Congrès international de chimie pure et appliquée

---

Cette conférence et ce congrès auront lieu à Montréal respectivement du 2 au 5 et du 6 au 12 août 1961.

Le congrès comportera quatre sections :

1. *Physico-chimie* :

- Structure et réactivité des petites espèces moléculaires ;
- États solides ;
- Propriétés chimiques et thermodynamiques aux températures élevées ;
- Chimie nucléaire.

2. *Chimie appliquée* :

- Structure et activité catalytique des surfaces métalliques ;
- Processus métallurgiques ;
- Électrochimie ;
- Matières plastiques et hauts polymères ;
- Chimie du bois.

3. *Chimie analytique* :

- Analyse des métaux et des minéraux ;
- Chimie analytique des métaux les moins communs ;
- Analyse des restes de pesticides.

4. *Chimie organique* :

- Colloque sur la stéréochimie dynamique.

Renseignements : Comité national de la chimie, 28, rue Saint-Dominique, Paris (VII<sup>e</sup>), ou XVIII<sup>e</sup> Congrès international de chimie pure et appliquée, Conseil national des recherches, Ottawa 2, Canada.

---

### Prix de la Fondation Marcel-Benoist

---

Le prix annuel de la Fondation Marcel-Benoist « pour la contribution la plus utile à l'humanité » au cours de l'année a été décerné à un savant suisse, le docteur Albert Wettstein, de Ciba Limited, Bâle.

Le docteur Wettstein, qui s'occupe de l'organisation des programmes internationaux de recherche pharmaceutique et de production, s'est mérité cette distinction honorifique pour ses « travaux remarquables » sur les hormones stéroïdes.

---

## NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

---

NOZINAN

Poulenc, Limitée

---

*Description.* Le nozinan est un médicament appartenant à la série des amines dérivées de la phénothiazine.

Expérimentalement, le nozinan se caractérise par une puissante action neurostatique et sédative allée à des propriétés antihistaminiques importantes.

Cliniquement, le nozinan est, avant tout, le médicament spécifique de l'anxiété : il dissipe l'angoisse, calme l'irritabilité et le nervosisme, régularise le sommeil.

*Indications.* Dystonies neuro-végétatives se traduisant par les troubles fonctionnels les plus divers ;

États d'hyperexcitabilité psychique ou d'inquiétude accompagnant les maladies infectieuses, les affections somatiques (cardio-vasculaires, respiratoires, rhumatismales, gastro-entérologiques, cancéreuses, etc.) ;

États dépressifs légers ;

Réactions hypocondriaques et cénestopathies ;

Allergies cutanées (résistant au traitement par panectyl) ;

Insomnies ;

Algies.

*Posologie.* Chez l'adulte, la dose journalière utile se situe habituellement entre 6 et 8 mg (3 à 4 comprimés de deux mg).

Il est expressément indiqué, avant d'atteindre le posologie utile, de commencer le traitement par des doses faibles qui seront progressivement augmentées.

Les doses seront réparties en trois prises au moment des repas, la prise du soir étant généralement plus élevée (par exemple : un comprimé le matin, un comprimé à midi, deux comprimés le soir).

Chez l'enfant, la posologie est établie en fonction du poids sur la base de un quart de milligramme par kg de poids et par jour.

Les comprimés ou fractions de comprimés seront absorbés sans les croquer à l'aide d'un demi-verre d'eau.

*Tolérance.* Aux doses thérapeutiques habituelles, le nozinan à deux mg est généralement bien toléré. Si quelques malaises, tels que vertiges, surviennent après les premières prises, le repos allongé suffit le plus souvent, à faire cesser ces phénomènes.

*Présentation.* Comprimés dosés à deux mg.

---

**ÉLIXIR « BEMINAL » avec FER**

(au goût de sherry)

**Ayerst, McKenna Harrison, Limited**

---

*Composition.* Les 20 cm<sup>3</sup> (4 c. à thé) renferment :

Vitamine B <sub>12</sub> .....	10,0	mcg
Thiamine.....	25,0	mg
Riboflavine.....	15,5	mg
Niacinamide.....	50,0	mg
Pyridoxine.....	1,0	mg
d-Panthénol.....	10,0	mg
Pyrophosphate de fer..... (6 grains)	400,0	mg
d-Sorbitol.....	8,87	g

Teneur en alcool : 15%

*Indications.* Avitaminoses B et carences en fer ; états chroniques ; en pré- et postchirurgie pour abrégier la convalescence ; pour exciter l'appétit. Chez les personnes d'âge mûr pour son effet tonique.

*Administration.* Deux cuillerées à thé deux ou trois fois par jour, avant les repas.

*Présentation.* N° 921, en flacons de 8, 16 et 80 onces.

*Fabrication.* Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal.

---

## NOUVELLES PHARMACEUTIQUES

---

### Expansion de la maison Schering

---

M. Mitchell Chadrjian, vice-président exécutif de *Schering Corporation, Ltd.*, annonce qu'à partir du 16 janvier 1961, la distribution des produits de White Laboratories of Canada, Ltd. sera faite conjointement à celle de Schering Corporation, Ltd.

M. Chadrjian a déclaré que ce programme d'expansion entre en ligne de compte avec la politique de Schering qui est de mieux servir les membres des professions médicale et pharmaceutique en distribuant d'un océan à l'autre les produits de White récemment acquis par Schering.

M. Chadrjian ajoute que l'addition des produits de White à la liste imposante des produits de Schering fournira aux médecins l'occasion d'employer des spécialités pharmaceutiques de la plus haute qualité et pour lesquelles de nombreuses applications se rencontrent en pratique journalière.

Les spécialités de White, récemment acquises par Schering, seront distribuées par les grossistes habituels de Schering.

---