LAVAL MÉDICAL

VOL. 14 *N° 7* *SEPTEMBRE 1949*

COMMUNICATIONS [1]

MALADIE KYSTIQUE DES POUMONS

par

Roland DESMEULES, F.R.C.P. (C)

chef du Service de médecine à l'Hôpital Laval

Sous l'appellation de maladie kystique des poumons, nous groupons des lésions de nature différente. D'une part, nous avons les kystes congénitaux, bronchiques, épithéliaux, dus, il va sans dire, à un trouble embryologique. D'autre part, il y a l'emphysème bulleux, vésiculaire, qui donne des kystes acquis.

La littérature ancienne traite longuement de l'origine des kystes pulmonaires et nous y trouvons l'opinion qu'il s'agit presque toujours de pathogénie congénitale. Les communications récentes soutiennent, par contre, que, dans un grand nombre de cas, nous sommes en présence d'une maladie acquise. On invoque deux causes pour expliquer les kystes bulleux acquis : le rôle d'une soupape et la rupture pulmonaire. Ce qu'il faut retenir, c'est que la rupture du parenchyme pulmonaire n'est pas nécessairement accompagnée d'obstruction des conduits aériens.

1. Erratum : A la page 712, *Laval médical* (juin 1949), au lieu de Sylvio CARON, lire Sylvio LEBLOND.

Dumarest et d'autres auteurs, pour enrichir la pathogénie des kystes du poumon, viennent de décrire les séquelles bulleuses des abcès pulmonaires. Il s'agirait, dans ces cas, de pneumatocèle intrapulmonaire secondaire à la nécrose limitée du poumon qui s'évacue mais se souffle ensuite par une obstruction bronchique associée.

A nous, médecins, il importe de savoir que l'origine de la maladie kystique des poumons ne présente pas un grand intérêt pratique et que la discussion pathogénique est surtout d'ordre académique. Sachons, cependant, qu'on insiste beaucoup sur l'existence d'un épithélium cylindrique ou stratifié comme preuve histo-pathologique de l'origine congénitale des kystes pulmonaires. Mais de nouvelles observations démontrent que la plupart des kystes acquis ont la même sorte d'épithélium. N'oublions pas, non plus, que l'épithélium peut être détruit par l'infection et être absent dans le kyste congénital. Il semble donc qu'on admet, à l'heure actuelle, qu'il est impossible d'affirmer de façon formelle et définitive que la maladie kystique est d'origine congénitale ou acquise.

Après ces quelques considérations pathogéniques, notons que les kystes peuvent être aériens, liquidiens ou hydro-aériques. Tantôt, ils sont isolés et en petit nombre. D'autres fois ils sont nombreux et groupés, occupant tout un hémithorax ou une partie de celui-ci. Les kystes sont de petit, de moyen ou de grand volume. On connaît les kystes géants que Parmelee a décrits sous le nom de kystes ballons.

La maladie kystique donne sur les clichés radiographiques des images claires, arrondies ou ovalaires, à contours nets et linéaires.

Le plus grand nombre des kystes du poumon évoluent sans symptômes cliniques. D'autres se révèlent par des signes de distension intrathoracique ou par des symptômes d'infection ou d'hémoptysie. C'est pour cela qu'on peut facilement confondre la maladie kystique avec le pneumothorax spontané chronique, la hernie diaphragmatique, la bronchite chronique, les bronchiectasies, l'abcès pulmonaire, la pleurésie purulente ou la tuberculose des poumons. Malgré toutes les méthodes modernes que nous avons pour étudier les maladies thoraciques, il est souvent très difficile de faire le diagnostic de kystes pulmonaires. C'est en pensant à la possibilité de la maladie kystique qu'on peut le plus sûre-

ment, avec l'aide de l'histoire clinique, de documents radiographiques et bronchoscopiques, faire le diagnostic précis.

Voici dix observations qui peuvent servir à illustrer une partie des notions que je viens de souligner :

Première observation :

M^me^ Jean R., âgée de trente-deux ans, vient me consulter, il y a six ans, parce qu'une radiographie prise dans un hôpital de cette ville a montré l'existence de ce qu'on a appelé un pneumothorax localisé au sommet du poumon droit. J'accepte ce diagnostic et demande une observation en milieu hospitalier. Tous les examens de laboratoire des quelques expectorations et du liquide de lavage gastrique sont négatifs pour la recherche du bacille tuberculeux. La formule sanguine et la sédimentation globulaire sont normales.

L'auscultation ne révèle que la diminution de la respiration au sommet du poumon droit.

La malade est de constitution délicate et nerveuse. Elle pense constamment à la tuberculose, à cause de sa fatigue générale et surtout parce qu'elle se souvient que sa mère est morte d'infection bacillaire, Cette inquiétude assez raisonnable la conduit, presque à chaque année. à me consulter. Chaque fois, je constate les mêmes signes radiographiques : absence apparente de parenchyme pulmonaire aux régions sus- et sous-claviculaires droites, avec démarcation linéaire, à la limite inférieure de l'image aérique.

La persistance des mêmes constatations radiographiques depuis six ans, l'absence de tuberculose pulmonaire, me font porter le diagnostic de maladie kystique.

Résumé. Kyste aérien du poumon droit qui évolue sous l'apparence de pneumothorax spontané chronique.

Deuxième observation :

Yves R., dossier 6503, est un enfant de sept ans qui nous est envoyé parce qu'il est suspect de tuberculose ganglio-pulmonaire. Il a une histoire de contact avec des tuberculeux dans la famille qui l'a adopté.

Nous constatons une épreuve positive à la tuberculine, mais de nombreuses recherches de bacilles tuberculeux dans le liquide gastrique sont négatives.

L'enfant est de faible constitution, mais il n'a pas de troubles fonctionnels ni de troubles généraux. L'examen stéthacoustique est silencieux, mais l'exploration radiographique indique une opacité ovalaire qui se projette à travers l'ombre cardiaque. Elle fait voir, en plus, des contours annulaires, à la base gauche.

Nous portons le diagnostic de kyste liquidien avec association de kystes aériens.

L'idée d'une intervention chirurgicale est écartée, parce que l'enfant ne paraît pas souffrir de sa maladie kystique.

Troisième observation :

J. A., âgé de trente-deux ans, vient me consulter, parce qu'il fait un état subfébrile qui persiste depuis plusieurs jours. Il se plaint, en plus, de toux, d'expectorations et de fatigue générale.

Le malade croit qu'il fait une poussée tuberculeuse, à cause des symptômes qu'il présente et surtout en raison de ses antécédents personnels. Vers l'âge de vingt ans, à la suite de quelques crachats sanglants, il est mis au repos, pendant près d'un an. On porte le diagnostic de tuberculose pulmonaire, malgré l'absence constante de bacilles tuberculeux dans les expectorations. Les seuls symptômes notés sont la toux, quelques expectorations, un état subfébrile et des ombres anormales, à la radiographie des poumons.

D'autres explorations radiologiques, faites dans les années qui suivent la période de repos, indiquent toujours les mêmes images anormales.

Le malade fait une vie active et même sportive et ne ressent pas d'oppression à l'occasion d'efforts physiques. Durant les saisons froides, surviennent des épisodes grippaux qui sont suivis de bronchite traînante.

L'examen clinique fait lors de ma consultation indique quelques râles sonores aux bases pulmonaires. Le sujet est d'apparence fatiguée et il est subfébrile. La radiographie me permet de noter des contours étranges linéaires, à la moitié inférieure de la plage pulmonaire gauche. L'examen des expectorations révèle l'absence de bacilles tuberculeux. Je prescris

de la pénicilline et les signes de bronchite disparaissent en quelques jours.

En résumé. Maladie kystique des poumons avec périodes d'infection qui ont prêté à confusion avec la tuberculose pulmonaire.

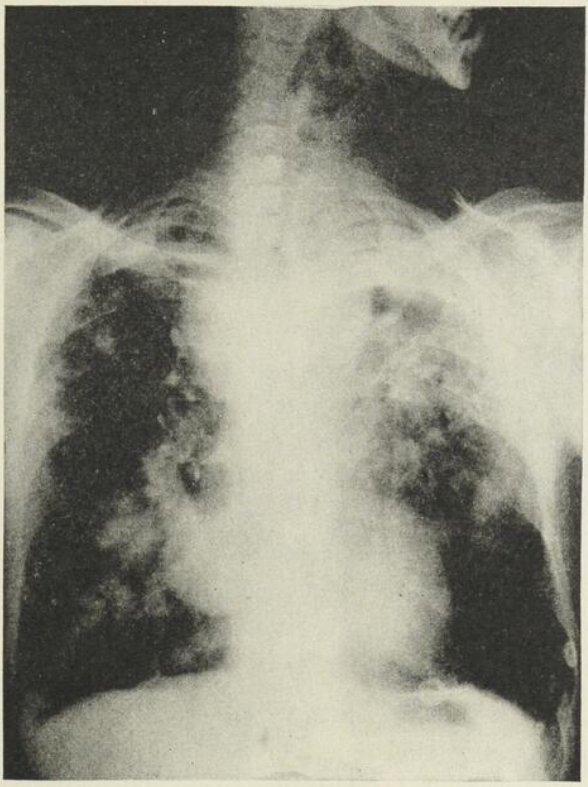


Figure 1. — Observation 4. — Kystes liquidiens se manifestant sous l'apparence d'opacités arrondies à la partie inférieure de la plage pulmonaire droite.

Quatrième observation :

Madame R., âgée de soixante-trois ans, tousse, expectore et fait de fréquentes hémoptysies, depuis environ vingt ans. Un frère et un fils sont décédés de tuberculose pulmonaire. Les examens des expectorations, faits à l'entrée à l'Hôpital Laval, permettent de trouver des bacilles

de Koch en abondance. Le diagnostic porté est celui de tuberculose ulcéro-fibreuse extensive.

La radiographie montre des ombres à caractères ordinaires aux régions supérieures, surtout à gauche. Mais il existe, en plus, plusieurs opacités arrondies, à la partie inférieure de la plage pulmonaire droite. A gauche, il y a une seule opacité de même apparence, mais plus petite et moins dense.

Nous pensons au cancer secondaire du poumon, à la maladie de Hodgkin et à des gommes syphilitiques.

De nouvelles radiographies indiquent la persistance des mêmes opacités ayant toujours des caractères identiques.

La maladie s'aggrave graduellement pendant les quelques mois du séjour à l'hôpital. Madame R. meurt de phtisie et d'insuffisance cardiaque droite.

L'autopsie est faite par le docteur Édouard Morin. Elle confirme le diagnostic de tuberculose ulcéro-fibreuse, mais révèle en plus un état polykystique des poumons et des reins. Les kystes pulmonaires sont nombreux et de différentes grosseurs. On remarque surtout deux gros kystes à la face postérieure du poumon droit.

Tous les kystes renferment du liquide clair sous tension. On trouve dans les parois tous les éléments des bronches. La couche interne est tapissée d'un épithélium à cellules cubiques : parfois, cet épithélium est tellement aplati qu'il a l'aspect d'un endothélium.

L'histologiste avoue qu'il ne peut se prononcer sur l'origine congénitale ou acquise de ces kystes séreux.

Résumé. État polykystique liquidien chez une malade décédée de tuberculose ulcéro-fibreuse et d'insuffisance cardiaque droite.

Cinquième observation :

André G. est un adolescent de treize ans, de forte constitution, que je vois, pour la première fois, il y a deux ans. Les parents me demandent de faire le diagnostic rétrospectif de l'affection pulmonaire aiguë survenue huit mois auparavant.

Le malade, pensionnaire dans un collège, est atteint de douleurs thoraciques droites, de fièvre élevée et de toux fréquente. Il est trans-

porté dans un hôpital et suivi par plusieurs médecins qui hésitent entre le diagnostic de tuberculose, de spléno-pneumonie et d'abcès du poumon. La maladie dure sept semaines et guérit après des expectorations purulentes abondantes et la pénicilline à doses élevées et prolongées. Jamais on ne trouve de bacilles tuberculeux dans les crachats ni dans le liquide de lavage gastrique.

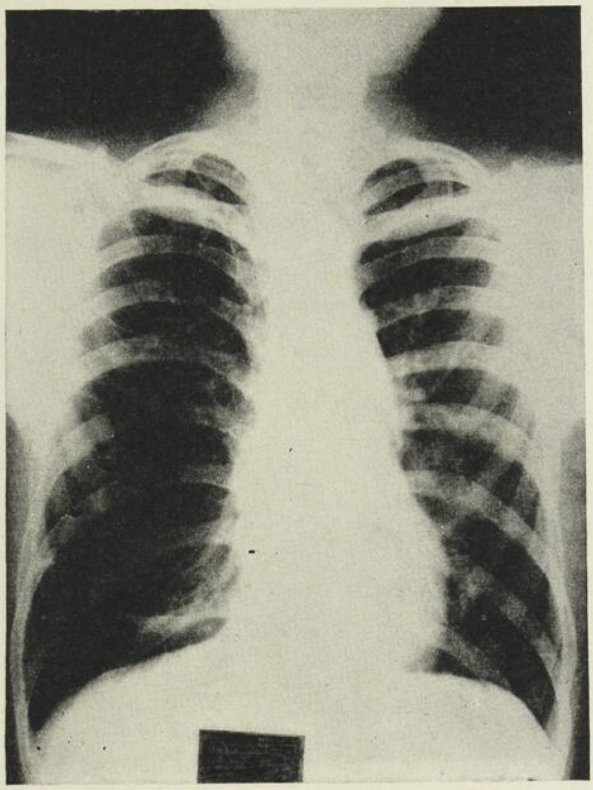


Figure 2. — Observation 5. — Multiples kystes aériens du poumon droit.

Lors de mon examen clinique, je constate que la respiration est diminuée dans l'ensemble de l'hémithorax droit.

La radiographie montre des images intéressantes : il y a de nombreuses zones d'hypertransparence délimitées par des contours nets et linéaires, dans la presque totalité de la plage pulmonaire droite.

Le diagnostic s'impose : il s'agit de maladie kystique des poumons.

Les kystes se sont certainement infectés, huit mois auparavant. Ils s'infectent de nouveau, pendant l'automne de 1947. L'infection dure moins longtemps que l'année précédente. Elle cède à l'action combinée des sulfamidés et de la pénicilline. Elle réapparaît, il y a quelques

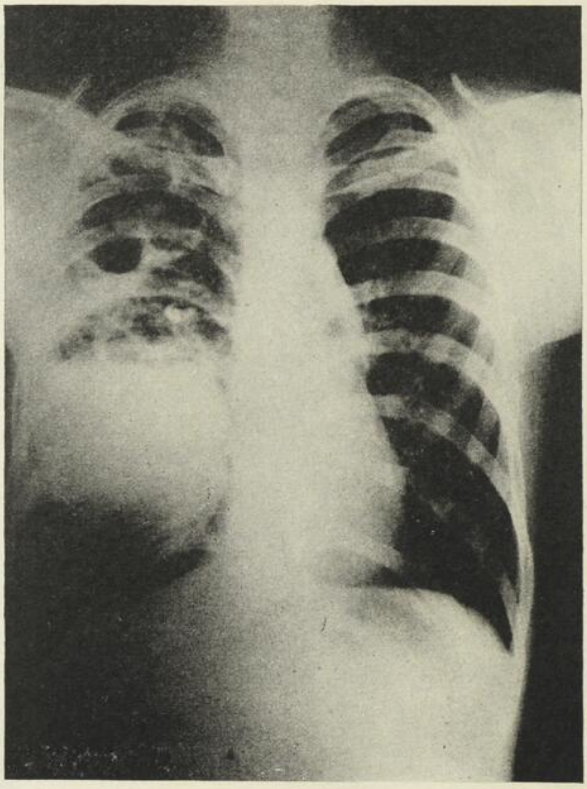


Figure 3. — Observation 5. — Modification des images kystiques à la suite de l'infection purulente associée.

semaines, et semble se prolonger, parce que la thérapeutique n'a pas été assez intense dès le début des signes infectieux pulmonaires.

Résumé. Il s'agit d'état polykystique du poumon droit avec épisodes d'infection surajoutée par voie bronchique. La pneumonectomie

doit être envisagée, si on veut éviter de nouveaux accidents infectieux qui peuvent, un jour, prendre des caractères graves et inquiétants.

Sixième observation :

Michel R., dossier 8760, âgé de neuf ans, entre à l'Hôpital Laval, le 27 juillet 1948. Il n'a pas d'antécédents personnels ni familiaux de tuberculose.

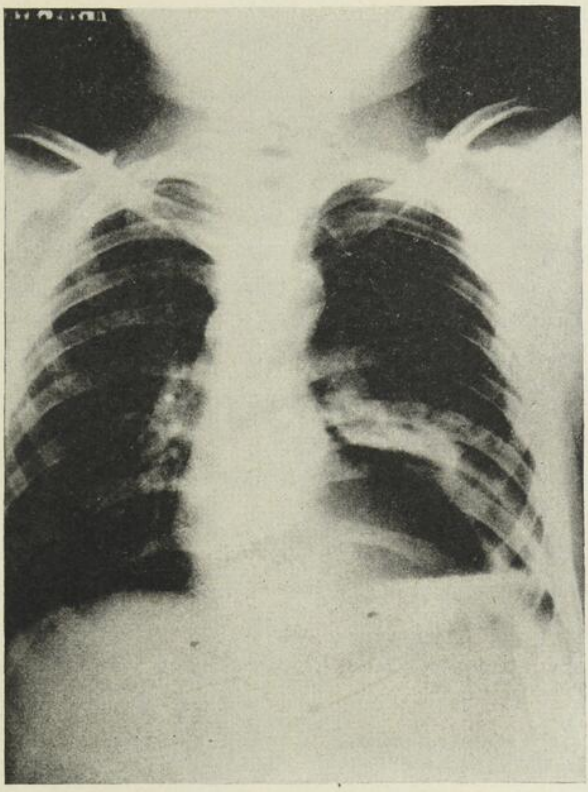


Figure 4. — Observation 6. — Grand kyste infecté occupant le lobe inférieur gauche.

L'enfant tousse fréquemment depuis qu'il a fait une coqueluche à l'âge de trois ans. Il est hospitalisé, à l'Hôtel-Dieu de Québec, de janvier à mars 1947, pour un hydro-pneumothorax à la base gauche. Le 25 juin 1948, le malade est opéré, au même hôpital, pour une hernie inguinale.

Quelques jours après l'opération, l'enfant expectore du pus et du sang. La radiographie donne des renseignements semblables à ceux qui ont été fournis par le film pris l'année précédente.

Consulté par les parents, je conseille une période d'observation à l'Hôpital Laval. Les examens faits, à l'entrée dans mon Service, indiquent une épreuve négative à la tuberculine et l'absence de bacilles tuberculeux dans le liquide de lavage gastrique.

L'auscultation révèle de la respiration soufflante et de la matité à la région postéro-inférieure gauche.

L'exploration radiographique montre une magnifique image hydro-aérique, à la base de l'hémithorax gauche. Un film pris de profil permet de noter que les signes radiologiques sont à prédominance postérieure.

Nous hésitons entre le diagnostic d'abcès pulmonaire, de pyopneumothorax et de kyste infecté. C'est à cette dernière maladie que nous nous arrêtons et nous décidons une intervention chirurgicale. L'enfant subit facilement une lobectomie inférieure gauche. Malheureusement, douze heures plus tard, le malade ressent des douleurs thoraciques droites et devient oppressé. Il est soulagé par des bronchoscopies, mais meurt une journée après l'opération.

L'histopathologie de la pièce enlevée chirurgicalement donne le rapport suivant, à l'examen macroscopique : le lobe pulmonaire contient, en plein centre, une cavité kystique à paroi nette contenant du muco-pus et mesurant six centimètres par six. L'examen microscopique indique que la paroi de la cavité est constituée par un épithélium cylindrique stratifié cilié, contenant de nombreuses cellules à mucus. Le plan susjacent est formé par du tissu conjonctif fibreux, tandis que le parenchyme pulmonaire est largement infiltré de polynucléaires formant, ici et là, de petits abcès.

En résumé. Il s'agit d'un kyste congénital du lobe inférieur gauche avec association d'une infection muco-purulente.

Septième observation :

Wilfrid C. est admis dans mon Service, en 1934. Cinq années auparavant, il commence à tousser et à expectorer. Un an plus tard, il

a de violentes douleurs thoraciques avec accès de suffocation. Il entre à l'Hôtel-Dieu où on porte le diagnostic d'abcès pulmonaire. Une pneumotomie permet de drainer facilement la collection purulente. Mais, dès que l'ouverture thoracique se ferme le malade fait de la fièvre, ressent des douleurs thoraciques, tousse et expectore du pus.

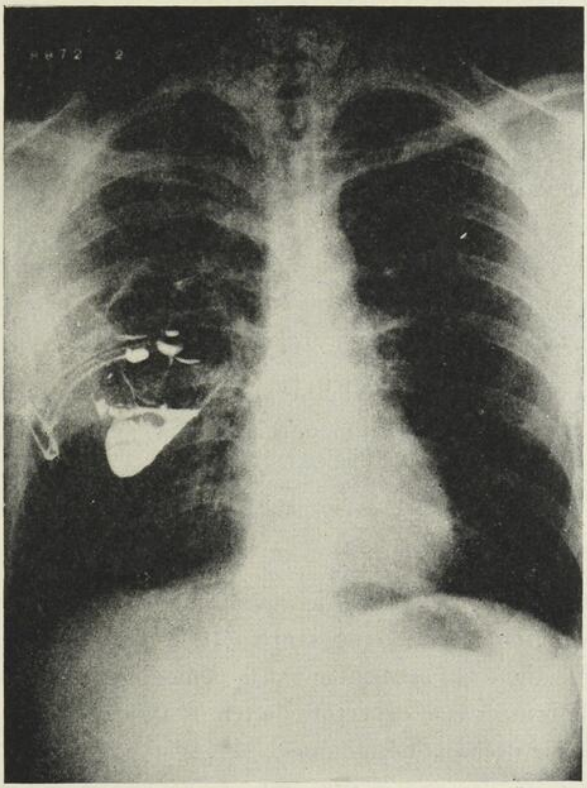


Figure 5. — Observation 7. — Kyste solitaire du poumon droit après drainage et injection de lipiodol.

Il entre à l'Hôpital Laval, afin d'y subir des examens complets.

Je constate, à la région antérieure droite, de la matité franche qui s'étend de la région sous-claviculaire à la base. Il y a fluctuation autour de la cicatrice de l'ancienne opération.

La radiographie montre une opacité dense avec image hydro-aérique occupant la quasi-totalité de la plage droite. Cette opacité, vue en position transverse, suit assez bien le trajet de la grande scissure.

J'hésite entre le diagnostic d'abcès pulmonaire et celui de pleurésie interlobaire ou enkystée. Une nouvelle ouverture de la collection purulente est décidée. Elle facilite l'écoulement abondant de pus non bacillaire, riche en staphylocoques et en cocci divers.

L'injection de lipiodol permet d'étudier la cavité suppurante : les contours sont nets, réguliers et entourent une poche qui paraît se diriger de haut en bas, d'arrière en avant et occuper presque la région médiane.

Quelques mois après l'intervention qui laisse une fistule intarissable, le malade a l'avantage d'être examiné par le professeur Sergent qui porte le diagnostic de kyste suppuré du poumon droit. Le professeur Archibald opère le patient, à l Hôpital Royal-Victoria. Le diagnostic est confirmé par l'intervention et par l'examen histo-pathologique de la paroi du sac enlevée avec difficulté par le chirurgien.

En résumé. Il s'agit de l'observation d'un grand kyste solitaire suppuré qui donna, pendant longtemps, des symptômes trompeurs d'abcès du poumon et de pleurésie interlobaire ou enkystée.

Huitième observation :

Roger G, dossier 8290, âgé de deux ans et demi, appartient à une famille apparemment en bonne santé. Il fait, en janvier 1947, une pneumopathie aiguë qui est traitée par la pénicilline. L'enfant continue cependant de tousser et il expectore de temps à autre des crachats purulents sous forme de pseudo-vomiques.

En juillet, un clinicien en tuberculose signale, sur une radiographie, une ombre homogène occupant la moitié inférieure de la plage gauche avec image aérique au-dessus de l'opacité et refoulement de l'image cardio-aortique à droite.

Le malade est admis à l'Hôpital Laval, le 30 août 1947. Il est pâle, maigre et fatigué. La percussion décèle de la matité à la région sous-scapulaire gauche et l'auscultation permet de noter du silence au même endroit.

La radiographie donne les mêmes renseignements que ceux fournis par le film pris dans une clinique antituberculeuse.

La ponction thoracique permet de retirer du pus qui contient du pneumocoque et du bacille de Koch. Toutes les recherches de bacilles tuberculeux dans le liquide gastrique demeurent négatives.

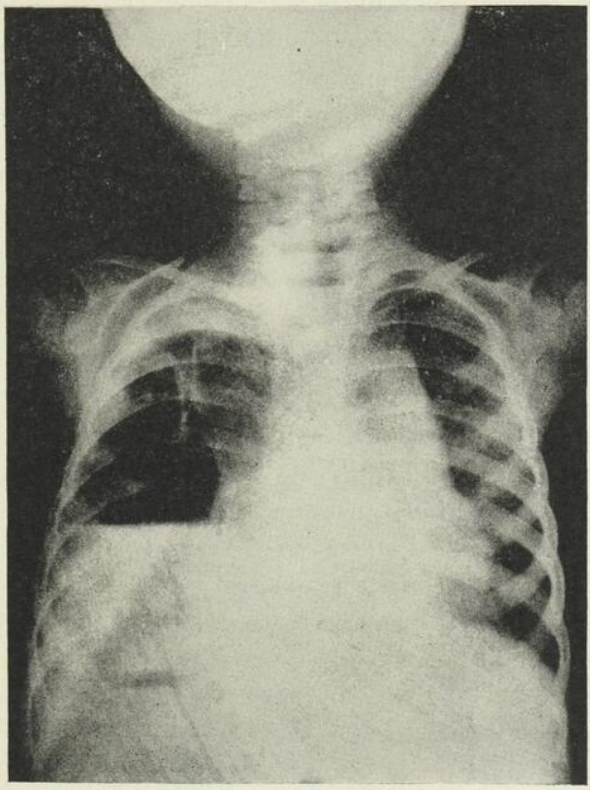


Figure 6. — Observation 8. — Kyste géant infecté, avec refoulement du cœur.

Une costotomie faite en octobre ne donne pas un drainage suffisant. L'enfant continue d'avoir des vomiques, tous les deux ou trois jours. On décide alors de pratiquer un Schede partiel, afin de diminuer la cavité suppurante et de faciliter le drainage transpariétal. L'intervention permet au chirurgien de constater que tout le poumon gauche est disparu,

qu'il ne reste que l'armature broncho-vasculaire. Un fragment est prélevé et l'étude histo-pathologique montre la présence de nombreux vaisseaux et de parcelles pulmonaires avec alvéoles à épithélium cubique. Il existe, en plus, des dilatations kystiques revêtues d'un épithélium cylindrique stratifié cilié, contenant, ici et là, des amas de polynucléaires. Le diagnostic porté est celui de kyste congénital infecté secondairement.

L'enfant reprend treize livres après l'intervention. Il continue de suppurer par la plaie opératoire mais il n'expectore plus.

L'état chronique de la suppuration kystique fait envisager la nécessité d'une cure chirurgicale radicale. L'amélioration remarquable de l'enfant laisse espérer un succès opératoire.

En résumé. Il s'agit d'un jeune enfant que nous avons cru porteur d'un pyo-pneumothorax et qui souffre, en réalité, de maladie kystique occupant tout le poumon gauche avec infection associée. Il m'est impossible d'expliquer pourquoi des bacilles tuberculeux furent constatés, une fois, à l'examen du liquide retiré par ponction thoracique.

Neuvième observation (je la dois à l'amabilité du docteur Jules Hallé) :

Jacques G., âgé de quatorze ans, est admis à l'Hôpital du Saint-Sacrement, le 12 octobre 1948, pour une suppuration broncho-pulmonaire qui a débuté, apparemment, durant les premiers mois de la vie de l'enfant. Le malade tousse depuis lors et les quintes de toux, surtout fréquentes le matin, sont souvent accompagnées d'expectorations abondantes et purulentes. Les troubles respiratoires sont surtout marqués pendant les saisons froides.

L'examen des voies aériennes supérieures permet de mettre en évidence une sinusite maxillaire droite.

L'auscultation des poumons fait entendre de nombreux bruits adventices dans l'ensemble du thorax.

Le cliché radiographique montre un aspect pommelé des régions para-cardio-hilaires des contours linéaires surtout marqués à droite, ainsi qu'un aspect spélonquaire, près du sinus cardio-diaphragmatique droit.

Un premier examen bronchoscopique permet d'aspirer environ 250 centimètres cubes de pus épais, verdâtre, très fétide, provenant des lobes

moyen et inférieur droits et du lobe inférieur gauche. La broncho-aspiration est suivie d'un lavage bronchique avec une solution de sulfadiazine et de pénicilline. Le même traitement est répété, une fois par semaine, pendant deux mois avec, en plus, des injections intratrachéales quotidiennes de sulfathiazol.

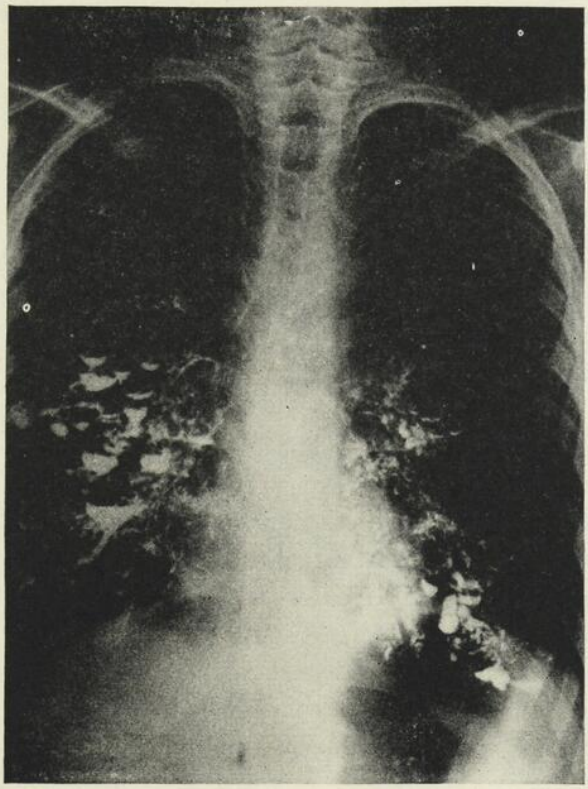


Figure 7. — Observation 9. — Maladie kystique bilatérale illustrée par une injection intrabronchique de lipiodol.

Notons que tous les examens bactériologiques du pus prélevé des bronches n'ont jamais mis en évidence de bacilles tuberculeux. La flore microbienne est surtout constituée de pneumocoques.

La longue évolution de l'affection respiratoire, sa recrudescence durant les saisons froides, l'examen clinique, radiographique et broncho-

scopique, la qualité et l'abondance des expectorations, font croire au diagnostic de bronchectasies ; mais ce diagnostic doit faire place à celui de maladie kystique des deux poumons à la suite d'une bronchographie lipiodolée.

L'exérèse chirurgicale ne peut être envisagée dans ce cas, à cause de l'étendue des lésions bilatérales. Le seul traitement consiste dans les lavages et les broncho-aspirations avec emploi d'antibiotiques et de sulfamidés. C'est ainsi que la vie en commun peut être tolérable, mais le malade demeure menacé des complications inhérentes à l'infection grave de ses voies respiratoires inférieures.

Dixième observation :

Mme J. P., dossier 8897, a des antécédents familiaux chargés : son père est décédé de tuberculose et son mari, d'amianto-tuberculose.

Il s'agit d'une femme de quarante-neuf ans, maigre, facilement oppressée et dont les doigts sont hippocratiques. La malade tousse et expectore depuis trente ans. Elle est soignée par différents médecins pour bronchite et tuberculose pulmonaire. Mais, jamais on ne constate de bacilles tuberculeux dans les expectorations.

L'examen clinique me fait entendre de nombreux râles humides dans l'ensemble du thorax. La respiration est affaiblie et l'expiration est prolongée de façon généralisée. Toutes les recherches des bacilles de Koch dans les crachats et le liquide gastrique sont négatives. L'exploration radiographique montre un aspect tacheté diffus des deux plages pulmonaires. Il existe, en plus, de multiples images de cavités, à la région moyenne droite. La radiographie de profil situe ces cavités à la région médiane.

Un film, pris après injection de lipiodol, indique de légères dilatations cylindriques des bronches inférieures droites.

La malade s'améliore par la pénicilline donné en inhalations et en injections intramusculaires.

En résumé. Il s'agit d'une patiente atteinte d'emphysème pulmonaire, de bronchite chronique et de bronchectasies. L'examen radiographique permet de voir des images à contours linéaires qui font penser à la maladie kystique des poumons. Il m'est impossible d'établir si les

kystes sont la cause ou la conséquence de la bronchite et de l'emphysème pulmonaire.

CONCLUSIONS

Les dix observations que je viens de rapporter sont une preuve nouvelle que la maladie kystique des poumons n'est pas aussi rare qu'on le croyait autrefois.

Le diagnostic se fait par l'histoire clinique, l'exploration radiologique, la bronchoscopie avec parfois l'aide de la pleuroscopie. La démarcation linéaire des contours aériques, liquidiens ou hydro-aériques est l'élément fondamental du diagnostic.

Le problème thérapeutique domine actuellement la question de la maladie kystique des poumons.

Je suis d'avis que les kystes, sans symptômes cliniques, non infectés et de volume peu marqué, ne doivent pas être opérés.

Les sujets porteurs d'une telle affection sont à surveiller médicalement et à radiographier fréquemment.

L'opinion que les kystes latents peuvent se transformer en néoplasmes malins n'est pas prouvée scientifiquement. Cette crainte ne doit donc pas actuellement forcer le chirurgien à intervenir.

L'expectative est à rejeter si la maladie kystique donne des signes de compression et surtout s'il existe une complication infectieuse. Il s'agit alors, à moins de contre-indication, d'orienter le malade vers la chirurgie d'exérèse pulmonaire. N'oublions pas que les progrès actuels en chirurgie, bronchoscopie et anesthésie sont tels qu'ils permettent de conseiller en toute confiance la lobectomie ou la pneumonectomie, intervention considérée avec raison, il y a peu d'années, comme toujours grave et souvent mortelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS, W. E., Differential diagnosis and treatment of congenital cystic malformation of the lung, *Diseases of the Chest*, (janvier) 1949.
2. BRANTIGAN, O. C., Cystic disease of the lung, *Diseases of the Chest*, (février) 1949.

3. DESMEULES, R., et MORIN, J.-É., État polykystique des poumons avec tuberculose associée, *Laval médical*, p. 180, (juin) 1933.
4. DESMEULES, R., Kyste congénital suppuré du poumon, *Laval médical*, **3** : 22, (janvier) 1938.
5. KOURILSKY, FOURESTIER et ISELIN, Kyste bronchique intrapulmonaire à cholestérine, congénital chez une jeune fille de vingt-quatre ans. Lobectomie-guérison, *Bull. et Mém. Soc. méd. hôpitaux de Paris*, (mai) 1947.
6. MANNES et TIXHON, Bulle aérienne séquellaire d'abcès, *Journal français de médecine et chirurgie thoracique*, 1948.
7. PRUVOST, Pierre, Kystes aériens du poumon, *Encyclopédie médico-chirurgicale*, p. 6021.

MYCOSIS FONGOÏDE A TUMEUR D'EMBLÉE

par

Maurice BEAUDRY

chef du Service de dermatologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus

Le mycosis fongoïde est une maladie assez rare qui doit être bien connue, car son pronostic est grave. Nous avons pensé à rapporter un cas un peu atypique de cette affection, afin d'en mieux faire ressortir les caractères propres.

Monsieur X., soixante-six ans, marchand, entre dans notre Service de dermatologie, le 1er février 1947, parce qu'il souffre d'une éruption à forme érythrodermique par plaques très étendues et d'une tumeur ulcérée à la jambe droite. L'interrogatoire nous fait savoir que cette éruption a commencé il y a dix ans, qu'elle n'a jamais régressé, mais, au contraire, qu'elle a évolué vers la généralisation d'une façon progressive et graduelle, s'accompagnant d'un prurit de moyenne intensité, cependant que la tumeur est apparue il n'y a environ que quatre mois. En effet, à l'examen, nous voyons des plaques érythémateuses et squameuses plus ou moins infiltrées, de différentes grandeurs, qui sont disséminées un peu partout sur le corps et sur les membres ; le prurit est de moyenne intensité. A la partie moyenne de la jambe droite, il y a une large ulcération ronde de la grandeur d'une grande paume de main. Le fond de cette ulcération est sale, purulent, sanguinolent, ses bords sont assez bien taillés, indurés, scléreux et surélevés, son pourtour est rouge et il semble

y avoir adhérence au plan profond. Dans les aines, nous constatons la présence de petits ganglions ayant la grosseur d'une bille, durs et non douloureux. Dans l'ensemble, l'apparence générale du malade est bonne ; il n'y a rien de bien particulier du côté des poumons ; les bruits du cœur sont assourdis, il y a quelques extrasystoles et l'on trouve, à l'auscultation, un petit souffle de rétrécissement aortique ; les artères sont légèrement scléreuses, la pression artérielle est de 140/80. Nous ne relevons pas de symptômes particuliers du côté du tube digestif et du système urinaire (les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni cylindres granuleux) ; les réflexes moteurs sont normaux. La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang ; l'azotémie est de 0 g. 30 pour mille et la formule sanguine est normale à tous les points de vue. La recherche des éléments mycosiques du pus sur le milieu de Sabouraud est négative et une radiographie de la jambe indique la présence d'une masse de tissus mous, de densité augmentée, à la région du tiers interne et supérieur de la jambe et se prolongeant jusqu'à quelques millimètres du péroné.

En présence de ces lésions chroniques à forme érythrodermique, pratiquement sans infiltration et peu prurigineuse, et de cette tumeur ulcérée chez un malade de soixante-six ans paraissant en bonne santé, nous étions un peu embarrassé pour porter un diagnostic. Au début, vu le manque de l'élément prurit, le peu d'extension des éruptions et l'existence d'une seule tumeur ulcérée, nous avions pensé de porter un diagnostic de sarcomatose. Un prélèvement fut effectué d'une partie de la tumeur, afin de permettre au docteur Louis Berger de pratiquer un examen histo-pathologique. Quelques jours plus tard, il nous faisait parvenir le rapport suivant :

« Il s'agit d'un sarcome à centre nécrotique, qui est constitué par des cellules polymorphes très indifférentes, d'un aspect général se rapprochant de celui des cellules réticulo-sarcomateuses. La lésion semble correspondre très bien au type mycosis fongoïde à tumeur d'emblée de Brocq. »

Dès lors, le diagnostic était défini et nous permettait de nous orienter vers un traitement plus approprié. Dès l'entrée du malade à l'hôpital, nous avions institué un traitement symptomatique par des applications

de liniment oléocalcaire sur les éruptions et des pansements humides au permenganate de potassium sur la large ulcération de la jambe. Aussitôt que nous fûmes fixé, nous avons institué une cure à la liqueur de Fowler, au point de vue général, et de la rœntgenthérapie sur la tumeur ulcérée, pour totaliser 4,000 r en deux champs. Le 20 mars, notre malade quittait l'hôpital, ses éruptions améliorées et apparemment guéri de sa tumeur ulcérée. Le 22 février 1949, après maintes recherches, nous avons pu retracer ce malade et nous rendre compte de l'évolution de la maladie. Il nous a été donné de constater que celle-ci a continué d'évoluer ; les éruptions sont devenues plus confluentes, plus squameuses et infiltrées ; cependant, le prurit n'a pas augmenté d'intensité. La tumeur qui avait été traitée par la radiothérapie n'a pas bougé, mais, par contre, il y en a deux nouvelles qui sont apparues sur la cuisse droite, dont une en particulier est ulcérée sur la moitié de son étendue. Monsieur X a de nouveau été hospitalisé, afin de recevoir de la radiothérapie sur les tumeurs.

Individualisé et dénommé par Alibert, décrit par Bazin, le mycosis fongoïde (*granuloma fungoid* des Américains) peut être considéré, selon Darier, comme une lymphadénie atypique voisine mais distincte de la lymphogranulomatose. Les docteurs Vallée et Berger, allant plus loin, déclarent que la systématisation de l'hyperplasie hystocytaire dans le tissu conjonctif lâche autour des phanères, des vaisseaux et des nerfs et la participation endothéliale font considérer cette maladie comme une réticulo-endothéliose dermique pouvant secondairement, mais non nécessairement, s'étendre à d'autres stages du système réticulo-endothélial.

Cette maladie se traduit par des éruptions diverses et des tumeurs spéciales d'une structure identique. Le début, des plus insidieux, peut se faire de quatre façons différentes :

1° Prurit généralisé et prolongé sans explication d'abord ;
2° Par des éruptions prémycosiques polymorphes ;
3° Par une érythrodermie prémycosique ;
4° Par des tumeurs d'emblée.

Les éruptions prémycosiques polymorphes sont fugaces ou persistantes, se présentent sous formes de taches, de plaques érythémateuses,

roséoliques, ortiées, circinées ou érysipéloïdes ; sous forme d'eczématisation probablement due au grattage ou sous forme de poussée vésiculeuse, bulleuse ; sous forme de pyodermite ou de plaques infiltrées, œdémateuses, lichéniennes.

A la période d'état, la plupart du temps il y a :

a) De vastes surfaces eczématiformes et lichénifiées avec œdème de la peau ;

b) Des plaques infiltrées d'un rouge brique, d'étendue variable, à surface en peau d'orange ou mamelonnée ;

c) Enfin, il y a des tumeurs mycosiques dont le volume varie de celui d'une cerise à celui d'une demi-mandarine.

Ces tumeurs naissent sur une des lésions précédentes ou, quelquefois, en peau saine ; elles sont plus ou moins molles, de coloration rouge sombre, ombiliquées, bosselées, souvent étranglées à leur base et elles peuvent aussi prendre la forme d'un croissant. Elles s'ulcèrent souvent par érosion superficielle ou par nécrose centrale, tout en s'étendant excentriquement ; il peut en résulter d'énormes tumeurs ulcérées. Fait singulier, il arrive que ces tumeurs peuvent se résorber et disparaître, laissant peu ou pas de cicatrices, mais il s'en forme d'autres. Elles se développent surtout au tronc, à la face et sur les membres. Les ganglions sont quelquefois hypertrophiés précocement.

L'évolution peut se poursuivre pendant des années ; de deux à cinq ou six ans, coupée de rémission souvent spontanée pouvant simuler la guérison, mais, à la longue, les forces, le teint, l'embonpoint, les fonctions digestives, finissent par s'altérer et la mort survient dans le marasme et la cachexie ou par le fait d'une complication, telle qu'une affection pulmonaire ou rénale, un phlegmon ou une septicémie. Plus rarement, dans la forme à tumeur d'emblée décrite par Brocq, les tumeurs sont discrètes au début, cantonnées dans une région, naissent en peau saine ou sur des taches non prurigineuses, n'engorgent pas les ganglions et peuvent se résorber sans ulcération.

Cette maladie n'est pas héréditaire ni contagieuse, elle se rencontre un peu plus fréquemment chez l'homme que chez la femme et après

trente ans. Son étiologie est problématique ; pour plusieurs elle serait infectieuse, mais cette théorie ne s'appuie sur aucune preuve parasitologique ou expérimentale. Kaposi la rangeait parmi les sarcoïdes ; cependant, comme nous le disions plus haut, tout porte à croire qu'elle est une forme de lymphadénie atypique voisine de la lymphogranulomatose. Ses traits particuliers tiennent à ce que l'hyperplasie et la reviviscence du tissu hématopoïétique prédominent et peut-être même, quelquefois, commencent dans le tissu cutané.

Le diagnostic peut offrir, au début, des difficultés insurmontables. La persistance d'éruptions polymorphes, érythémateuses, eczémateuses, lichénoïdes, ou la persistance d'une érythrodermie avec infiltration œdémateuse, surtout prurigineuse, doit éveiller le soupçon de manifestations prémycosiques ; mais, l'examen histopathologique s'impose, tant à cette période qu'à celle des tumeurs qui sont multiples, plus ou moins volumineuses et souvent étranglées à la base ; car, nous pourrions être en face de sarcomes qui ne sont que des métastases d'autres tumeurs ou de nodules lépreux ou d'une maladie de Hodgkin, caractérisée par :

a) Une fièvre continue ;
b) Une leucocytose modérée (à polynucléaires et à éosinophiles) ;
c) Une hypertrophie des ganglions et de la rate.

Les traitements sont plutôt palliatifs que curatifs. Localement, à la période des éruptions, ils consistent en des applications de liniment, lotion, pommade antiprurigineux. Lorsque les tumeurs sont ulcérées et infectées, il vaut mieux faire des pansements humides au permenganate de potassium, mais, pour ce qui est des tumeurs elles-mêmes, qu'elles soient ulcérées ou non, la seule thérapeutique qui puisse les faire régresser et disparaître est la rœntgenthérapie. Il ne faut pas omettre, non plus, le traitement général, dit de défense, qui pourra être un adjuvant au traitement local : cure à la liqueur de Fowler, traitement par la fièvre artificielle, la malariathérapie, par les éthers de l'huile de chaulmoogra et les moutardes azotées. Tous ces traitements concourent à éloigner l'échéance fatale qui ne dépasse pas généralement cinq à six ans, en moyenne, mais qui, pour certains auteurs, en particulier Gougerot, peut aller jusqu'à vingt ans.

Il nous a fait plaisir de présenter ce cas intéressant qui illustre bien le côté atypique d'une maladie peu commune, à évolution longue et presque toujours mortelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. BECKER et OBERMAYER, Modern dermatology and syphilology.
2. DARIER, Précis de dermatologie.
3. DESAUX et BOUTELIER, Manuel pratique de dermatologie.

UN CAS DE NEUROBLASTOME

par

De la Broquerie FORTIER et Roland TURCOT

Service de pédiatrie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus

L'intérêt de l'observation que nous désirons vous rapporter réside en sa rareté clinique et dans les nombreux diagnostics qu'elle peut imposer souvent à notre esprit.

Carmen T., âgée de quatre ans, entre dans le Service de pédiatrie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, le 30 août 1948, pour un état fébrile persistant depuis le mois de mai dernier.

Son médecin de famille observe, en effet, que, depuis un mois et demi, l'enfant présente de la fièvre et un état anorexique.

Au moment de son entrée à l'hôpital, la température est à 99°F. le soir, et à 98°F. le lendemain matin ; elle ne devait pas varier pendant les cinq jours de cette première hospitalisation.

Un premier examen physique révèle une apparence chétive, de la pâleur des muqueuses et des téguments et l'hypertrophie de quelques ganglions cervicaux et inguinaux.

L'examen du cœur, des poumons, de l'abdomen, des membres et du système génito-urinaire est négatif. Une première formule sanguine ne révèle qu'une formule d'Arneth déviée à gauche.

Une radiographie pulmonaire montre « une opacité arrondie débordant à gauche du bord médiastinal supérieur ; des hiles chargés et des calcifications hilaires et para-hilaires gauches. »

Devant les résultats de cet examen, le médecin traitant pose le diagnostic de tuberculose ganglio-pulmonaire de primo-infection et nous réfère le cas.

Nous[1] voyons alors l'enfant pour la première fois, le 3 septembre, jour de son départ de l'hôpital. A première vue, nous sommes frappé par la grande maigreur de l'enfant, la coloration brune des téguments et l'hypotonie musculaire. Une nouvelle étude des antécédents nous fournit les renseignements complémentaires suivants. Notre malade est née lors d'un accouchement normal, et elle est la troisième enfant d'une femme en bonne santé.

Durant les trois premières années, la croissance, tant au point de vue statural que pondéral, a été normale, mais, en l'espace de neuf mois, son poids diminue de onze livres pour atteindre, le 3 septembre 1948, vingt-huit livres.

Son psychisme n'est modifié qu'à partir de la troisième année, il subit alors d'importantes modifications : l'enfant devient taciturne, impatiente et irascible ; ces troubles du comportement se sont progressivement accentués depuis un an.

L'enfant n'a pas fait de maladie contagieuse, rougeole, scarlatine, etc., mais elle fut, à l'âge d'un an et demi, et pendant deux mois, en contact avec une personne, étrangère à sa famille mais résidant dans la même maison, qui est décédée de tuberculose pulmonaire, quelques mois plus tard.

Devant l'exposé de tels antécédents, nous procédons à la recherche des signes cliniques d'une affection tuberculeuse pulmonaire probable.

L'inspection nous avait fait voir une coloration brune généralisée des téguments rappellant à s'y méprendre celle que l'on rencontre dans la maladie d'Addison ; ce diagnostic de probabilité devait cependant être très tôt écarté et attribué à un caractère familial héréditaire.

L'examen clinique pulmonaire est totalement négatif. Les bruits et le rythme cardiaques sont normaux. L'abdomen est souple, non douloureux à la palpation superficielle ou profonde. Le foie et la rate ne sont pas palpables.

---

1. Docteur Roland Turcot.

Malgré des signes stéthacoustiques négatifs et à cause d'un complexe radiologique ganglio-pulmonaire, nous confirmons le diagnostic d'une primo-infection tuberculeuse posé par le médecin traitant et déjà établi par le centre antituberculeux, en février 1947. Alors, une cure hygiéno-diététique sévère, une médication tonifiante vitaminique et antianémique sont prescrites et l'enfant quitte l'hôpital, le 3 septembre, avec la recommandation de se présenter, un mois plus tard, à notre bureau de consultations.

Le 3 octobre, nous recevons l'enfant. Elle nous paraît plus maigre qu'à sa sortie de l'hôpital, mais son caractère est plus gai. Les parents nous signalent que, depuis huit jours, Carmen se plaint de douleurs aux membres inférieurs et présente une boiterie marquée unilatérale gauche. La coloration de la peau est toujours bronzée, le poids est de vingt-sept livres. L'examen pulmonaire est encore négatif et, à ce moment, nous doutons fortement du diagnostic de tuberculose pulmonaire. Dans l'abdomen, cependant, nous trouvons, pour la première fois, une masse dure profondément située dans le flanc gauche et ayant un contact lombaire.

S'agirait-il alors d'une affection tumorale rénale congénitale ou acquise, d'une affection de la rate, de l'intestin ; nous ne savons plus quoi penser.

L'hospitalisation est recommandée, mais refusée. Dans les jours suivants, une formule sanguine et un examen d'urine ne nous permettent pas d'élucider le problème diagnostique. La médication est alors continuée sans modification.

Trois semaines après, le 26 octobre, nous sommes appelés au chevet de la patiente, parce qu'elle présente une fièvre à 103°F. Nous la trouvons très asthéniée et en sudation profuse. Seule, une pharyngite semble expliquer cette ascension thermique.

Nous obtenons, cette fois, l'hospitalisation de l'enfant ; elle entre à l'hôpital le soir du même jour, et, dès le lendemain, après une médication antibiotique, sa température est déjà à 99°F. et normale le jour suivant.

L'examen physique devait nous révéler des signes nouveaux importants.

La masse antérieurement constatée dans le flanc gauche est difficilement délimitable. Nous percevons cependant, au niveau du bord externe du grand droit gauche, des petites masses dures, non douloureuses, roulant sous les doigts. Au membre inférieur gauche, la boiterie est plus accentuée, la musculature est atrophiée et les mouvements passifs, qui sont douloureux, révèlent une limitation de l'abduction. La pression artérielle est de 110/80, à son entrée à l'hôpital ; elle devait cependant, quelques jours après, s'abaisser à 90/45.

Vu les troubles de la marche, nous demandons, le 28 octobre, une radiographie des os du bassin qui ne révèle aucune modification de

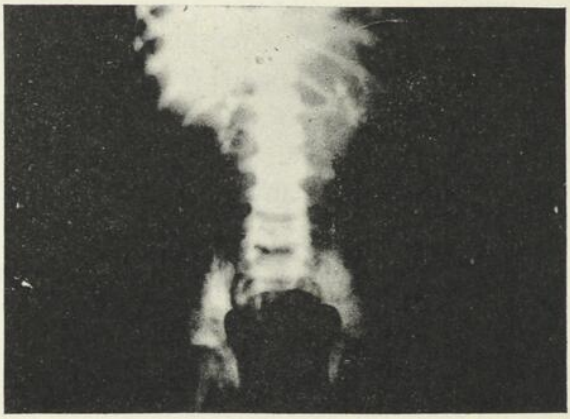


Figure 1.

l'ossature. Toutefois, notre attention est attirée par une masse calcifiée dans le flanc gauche et nous nous croyons en droit de penser à une tuberculose ganglionnaire mésentérique calcifiée.

Nous demandons de nouveau au radiologiste d'étudier radioscopiquement et radiologiquement cette ombre localisée à la région rénale gauche.

On constate alors la « présence de grosses calcifications dans la région rénale gauche en projection du pôle inférieur. » Et on signale particulièrement « une décalcification en pommelures multiples avec des intervalles de densification osseuse au niveau des os du bassin et des fémurs ».

Le lendemain, le 4 novembre, un pyélogramme permet d'éliminer une affection rénale et de situer ces petites masses calcifiées au devant de l'ombre de la colonne vertébrale.

A cette date, la formule sanguine est normale, la protéinémie est de 6 g. 02 pour cent, malgré l'état de dénutrition très apparent du patient. Enfin, la ponction lombaire est négative, tandis que la calcémie demeure près de la normale à 11.35 milligrammes pour cent.

Devant ces signes prononcés de décalcification du bassin et de calcification des ganglions mésentériques nous profitons du passage en notre hôpital du professeur Raoul Kourilsky pour lui soumettre cette apparente anomalie.

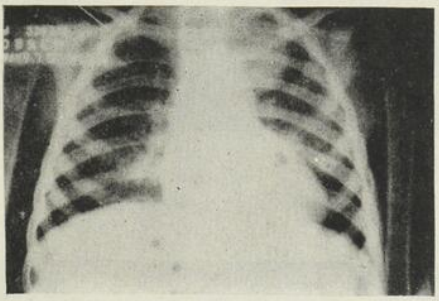


Figure 2.

M. Kourilsky confirme le diagnostic de probabilité d'une affection ganglionnaire mésentérique tuberculeuse à évolution calcifiante, mais la découverte de l'hypertrophie du ganglion apical gauche lui fait croire à la possibilité d'un trouble du métabolisme du calcium par compression de la parathyroïde. La médication calcique est instituée. La patiente quitte l'hôpital le surlendemain le 13 novembre, après dix-huit jours d'hospitalisation et on lui fait les mêmes recommandations que lors de son premier départ.

Environ un mois après, le 11 décembre, nous sommes appelés auprès de la patiente pour constater qu'elle fait une crise convulsive depuis une demi-heure. Nous constatons également une transpiration profuse généralisée à tout le corps. Les bruits du cœur, mal frappés, étaient incomptables. Nous pressentons une mort prochaine. La pa-

tiente est immédiatement dirigée vers l'hôpital où une médication anti-convulsive intense parvient, après dix heures, à faire cesser les crises subintrantes.

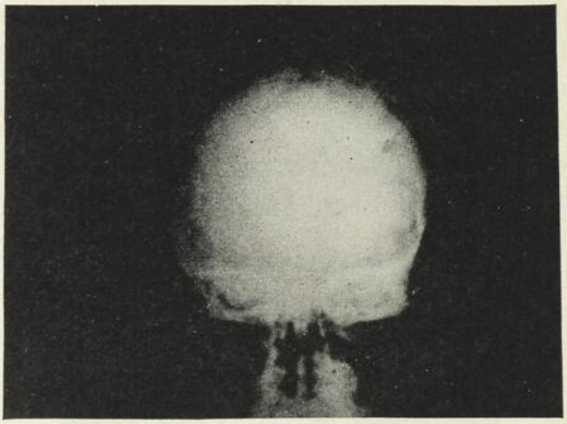


Figure 3.

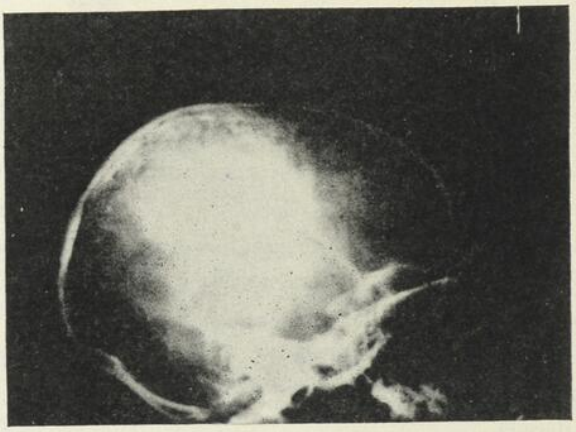


Figure 4.

Trois jours après, la patiente peut subir des examens radiographiques, afin de constater s'il y a eu évolution du processus de décalcification localisé au bassin ou généralisé à tout le squelette osseux.

Le radiologiste nous informe que « aux membres inférieurs on voit un piqueté clair de décalcification à la partie inférieure des diaphyses fémorales. Épaississement du périoste à la corticale des diaphyses. Jambes : aspect normal. Cuisses : décalcification irrégulière du tiers supérieur des deux fémurs. Bassin : décalcification irrégulière distribuée en logettes dans les deux os du bassin. Noter que le même aspect décalcifié se voit actuellement dans les deux diaphyses humérales avec épaississement du périoste à certains endroits. Poumons : foyers de fines calcifications confluentes en amas dans les hiles qui sont chargés par ailleurs. Masse opaque paramédiastinale supérieure gauche couvrant une partie du sommet pulmonaire. Cette masse a augmenté de volume depuis la dernière radiographie. Crâne : aspect décalcifié du sommet de la voute crânienne. Les os du crâne sont minces et la table interne présente des empreintes claires. Les sutures sont un peu disjointes. »

Devant des lésions osseuses généralisées et intéressant même le crâne, nous songeons à la possibilité d'une affection comme la maladie de Gaucher, la maladie d'Hand-Schüller-Christian. Nous pouvions rechercher aussi l'existence d'une affection leucémique, mais les formules sanguines nous avaient déjà fait élimiter cette éventualité clinique.

Formules sanguines

Date	Globules rouges	Globules blancs	Hémoglobine	Valeur globulaire	Myélocytes	Polynucléaires	Monocytes	Lymphocytes	Formule d'Arneth
3/ 9/48	4,120,000	10,700	74%	0.9	0%	59%	6%	33%	42-42-14-2-0
13/10/48	3,480,000	12,500	64%	0.9	0%	58%	8%	31%	60-32- 6-2-0
16/12/48	3,600,000	11,250	66%	0.9	0%	79%	9%	12%	60-24-12-4-0

Pour parvenir à établir une étiologie précise de cette décalcification généralisée, il nous restait donc à réaliser une biopsie.

Voici le protocole opératoire du docteur Maurice Samson. Le ganglion apical gauche est au contact de la plèvre et développé au dehors des vaisseaux du cou ; il est constitué d'une masse mollasse en partie liquide et contenant de petits grains de calcium à sa surface. L'exérèse, quoique laborieuse, est faite et la pièce opératoire est envoyée au département d'anatomie-pathologique avec le diagnostic macroscopique « d'adénite tuberculeuse probable ».



Figure 5. — Carmen T. à l'âge de 2 ans.

L'opération et les suites opératoires sont normales. Quelques jours après, le docteur Carlton Auger, anatomo-pathologiste, signalait que le prélèvement est entièrement occupé par un sympathome embryonnaire de type sympathoblastique en partie nécrotique. Le diagnostic était enfin scientifiquement établi.

Malgré les divergences d'opinion concernant le traitement d'une telle affection, nous conseillons un traitement radiothérapique. L'enfant reçoit un traitement de 2,500 r au niveau de la région abdominale, mais,

devant le peu de résultat obtenu et la grande asthénie de l'enfant, le traitement est discontinué.

La patiente quitte l'hôpital le 5 février 1949. Nous voyons l'enfant, à deux ou trois reprises, au cours de février et de mars. La masse abdominale augmente assez rapidement, l'abdomen est distendu et, au niveau



Figure 6. — Carmen T. à l'âge de 5 ans — Sympathome.

des membres inférieure et des lombes, nous notons un œdème mou très marqué. L'exophtalmie est extrême.

Au début de mars, elle souffre d'une broncho-pneumonie aiguë dont elle guérit après huit à dix jours de traitement.

Le matin du 3 avril, l'enfant demande à boire, reprend son sommeil et, à six heures du matin, sa mère constate la mort de son enfant.

L'autopsie permet de faire les constatations suivantes :

« Thorax. Le médiastin postérieur contient plusieurs masses ganglionnaires isolées, variant de la taille d'un œuf à celui d'une noisette. Ces gros ganglions sont mollasses et présentent, à la coupe, une surface humide et brillante, suivant les endroits, blanc suif, rouge hémorragique ou jaune et gris et d'aspect franchement nécrotique.

« Le cœur présente une dilatation modérée des quatre cavités, mais il est, d'autre part, normal.

« La trachée contient un peu de muco-pus et il y a environ 100 c.c. de liquide citrin dans chaque cavité pleurale. Les deux poumons sont libres dans les cavités pleurales, sauf à la région postérieure et moyenne du côté gauche où il y a quelques adhérences fibreuses. Le parenchyme pulmonaire sous-jacent à cet endroit contient un nodule très mollasse et à limites floues qui présente le même aspect, blanc ou hémorragique et en partie nécrotique, que le tissu ganglionnaire du médiastin. Il y a des nodules néoplasiques en chapelet sous la plèvre viscérale, le long des côtes.

« Abdomen. Il y a environ 50 c.c. de liquide citrin dans la cavité péritonéale. L'estomac et tout l'intestin sont dilatés par une grande quantité de gaz.

« Ces organes sont repoussés en avant par une masse néoplasique rétro-péritonéale qui, par endroits, présente une épaisseur de 10 cm. Cette masse englobe de partout l'aorte, de l'anneau diaphragmatique jusqu'à sa bifurcation, entoure le corps et la queue du pancréas et infiltre la base du mésentère. En plein tissu néoplasique, deux surrénales, normales d'aspect et de taille, sont parfaitement reconnaissables. Du côté du hile splénique et du hile hépatique et le long du mésogastro-colique et du méso-côlon gauche, il y a plusieurs nodules néoplasiques. Tout le tissu tumoral est extrêmement mou et est nécrotique comme celui des masses médiastinales.

« Les deux reins sont très pâles et présentent un aspect translucide ; leurs faces antérieures sont recouvertes par la tumeur. Le foie est pâle et présente un aspect à peu près semblable à celui des reins.

« Les deux fosses iliaques sont comblées par des masses néoplasiques rétropéritonéales.

« Examen histologique. Sympathome embryonnaire de type sympathoblastique (neuroblastome) en grande partie nécrotique. Les surrénales sont entourées par le néoplasme, mais elles sont sensiblement normales.

« Le foyer pulmonaire correspond à des plages purulentes et caséeuses entourées de coques scléreuses. La plèvre du voisinage contient quelques petites métastases. »

Nous avons voulu rapporter ce cas à cause de la grande difficulté de son diagnostic et de sa grande rareté. En fouillant la littérature, nous trouvons que le neuroblastome, dont les synonymes sont sympathome et sympathicoblastome, se rencontre uniquement chez les enfants. Il n'y aurait que 275 cas de rapportés dans la littérature. Le diagnostic est toujours fait très tard durant l'évolution de la tumeur et souvent à l'autopsie seulement. Il se présenterait un cas de neuroblastome pour quatre à cinq cas de tumeurs de Wilms, à la clinique Mayo.

Selon plusieurs auteurs, il y aurait deux types cliniques ; le type Hutchinson, dont les métastases se localisent surtout au crâne, aux os longs et particulièrement à l'orbite ; le type Pepper, dont les métastases se rencontrent surtout au foie et aux ganglions mésentériques. La tumeur du type Hutchinson frapperait surtout les enfants âgés de plus de deux ans.

La symptomatologie comporterait l'anorexie, l'amaigrissement, les douleurs aux extrémités, la transpiration profuse, l'hypertension essentielle, les convulsions, qui sont les conséquences des métastases crâniennes, la décalcification osseuse généralisée à tout le squelette et la disjonction des sutures du crâne. L'exophtalmie est souvent à un degré très marqué. L'enfant est anémique mais la biochimie sanguine ne présente aucune modification.

Le diagnostic différentiel doit être fait entre la tumeur de Wilms, la leucémie, la maladie de Gaucher et la maladie de Hand-Schüller-Christian, et la tuberculose ganglionnaire mésentérique.

Le traitement, très précaire, est radiothérapique et chirurgical, selon le degré de l'évolution de la tumeur.

BIBLIOGRAPHIE

1. FABER, Sidney, Neuroblastoma, *American Journal Disease of Children*, **60**, (septembre) 1940.
2. REDMAN, John, Adrenal neuroblastoma, *American Journal Disease of Children*, **56**, (novembre) 1938.

MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES

LE TRAITEMENT MÉDICAL DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL NON COMPLIQUÉ

Dans quatre-vingt-dix pour cent des cas, l'ulcère duodénal relève du traitement médical. L'apparition de l'une des complications suivantes, hémorragie, sténose, perforation, ou, encore, l'échec du traitement médical commandent une intervention chez environ dix pour cent des malades. L'accord est fait sur ce point, bien que plusieurs chirurgiens soient, trop souvent, enclins à considérer l'ulcère comme compliqué ou rebelle au traitement.

Quant à l'ulcère gastrique, en raison de sa grande potentialité néoplasique, les opinions diffèrent sur la façon de le traiter. Certains chirurgiens américains sont d'avis que toute ulcération de l'estomac exige une ablation immédiate ; pour eux, il n'y a pas lieu de faire une distinction entre la bénignité ou la malignité de la lésion ; la gastrectomie s'impose dès que le diagnostic est posé. Cette manière simple et rapide de résoudre le problème est contraire aux idées généralement prônées. En effet, dans la plupart des milieux, l'ulcère gastrique est considéré comme relevant du traitement médical tant que la nature maligne de la perte de substance n'est pas établie ; un traitement médical d'épreuve, ne devant pas dépasser quatre ou cinq semaines, permet, avec des examens radiographiques répétés, de classifier la lésion presque à coup sûr.

Ce n'est pas le taux de la mortalité après l'opération qui nous fait préférer, comme à bien d'autres, la seconde méthode, car il est au-dessous de 5 pour cent, lorsque l'intervention est pratiquée par un chirurgien bien entraîné. Mais, ce sont plutôt les troubles qui peuvent survenir après l'ablation de l'estomac, et ils sont malheureusement trop fréquents pour qu'il soit justifiable de faire sans discrimination une telle intervention chez un individu qui ne souffre peut-être que d'un ulcère simple.

Lorsque la lésion ulcéreuse siège à l'estomac, le traitement médical est exactement le même que dans le cas d'un ulcère duodénal. Mais, ici, pas de demi-mesure, il doit être appliqué dans toute sa rigueur, en raison des résultats qui découleront de son échec ou de sa réussite.

Depuis l'époque où Cruveilhier, en 1829, décrivit l'ulcère rond, d'innombrables travaux expérimentaux ont été faits pour tenter d'éclaircir l'étiologie et la pathogénie de cette affection.

Nous avons appris qu'il est possible de produire chez l'animal, soit par la dérivation des sucs duodénaux dans le grêle terminal, soit par l'administration de cincophène, soit encore par l'injection d'histamine-retard, un ulcère qui ressemble anatomiquement à celui de l'homme, mais qui en diffère par son évolution.

Nous savons également que certaines hormones, l'anthélone, principe anti-ulcéreux contenu dans l'urine, l'urogastrone et l'entérogastrone, ont le pouvoir de déprimer la motricité et la sécrétion gastriques. Malheureusement, les essais thérapeutiques chez l'humain ont, jusqu'ici, donné des résultats inférieurs à ce que l'on espérait. L'obtention de ces substances à l'état pur permettra peut-être de soulever certains coins du voile qui nous cache la nature de l'ulcère.

A la suite des travaux expérimentaux et des observations cliniques, nous sommes autorisés, actuellement, à considérer l'ulcère comme une affection relevant de facteurs multiples, locaux et généraux, qui, à des degrés variables, selon les individus, entrent en jeu et s'intriquent pour produire la maladie ulcéreuse.

Parmi les facteurs locaux, le facteur acide-pepsine a une grande importante. En effet, l'ulcère n'apparaît que dans les zones du tube digestif qui sont en contact avec le suc gastrique : estomac, duodénum et

muqueuse jéjunale (après gastro-entérostomie ou gastrectomie) ; par ailleurs, dans un estomac achylique, il ne se développe jamais d'ulcère. Aussi, depuis que Sippy a préconisé et vulgarisé l'emploi de substances anti-acides, à peu près toutes les thérapeutiques médicales et chirurgicales ont été dirigées vers l'obtention de ce but : neutraliser, diminuer ou tarir la sécrétion gastrique. En attaquant le problème sous cet angle, nous ne faisons que briser un des anneaux de la chaîne. Il est très probable que les thérapeutiques futures seront tout à fait différentes.

Certains facteurs généraux ou extragastriques ont une part indéniable dans la génèse de l'ulcère. Cushing a prouvé, en 1932, les relations de cause à effet existant entre certaines lésions de l'hypothalamus et l'ulcère gastro-duodénal. Il a été démontré, depuis, que plusieurs affections de l'encéphale peuvent donner naissance à une perte de substance au niveau du tube digestif. Et cet influx ulcéreux ne peut être transmis par une autre voie que le vague, nerf de la motricité, de la sécrétion et du tonus gastrique. Dragsted, en préconisant, il y a quelques années, la section des vagues pour traiter l'ulcère a davantage mis en lumière le rôle joué par le système nerveux central dans la production de cette lésion.

La médecine psychosomatique a, depuis quelques années, judicieusement insisté sur la place qu'occupent les perturbations du psychisme dans l'étiologie de l'ulcère. Par elle, nous avons appris la nécessité d'étudier la personnalité de l'ulcéreux pour y dépister, si possible, la cause d'une poussée première, des récidives ou de l'échec du traitement.

Ces considérations sont absolument nécessaires dans une étude sur le traitement médical de l'ulcère. Elles font voir que, dans cet acte thérapeutique, il y a plusieurs points à considérer et qu'il ne faut pas regarder la lésion digestive comme une simple plaie du revêtement cutané par une méthode standardisée. On doit tenir compte des différents facteurs qui entrent en jeu de façon plus ou moins complexe chez chaque malade, afin d'évaluer l'importance de chacun et d'établir les prescriptions appropriées.

Dans le traitement de l'hypertension artérielle le médecin s'est habitué à pousser l'exploration au delà du parenchyme rénal ; il ne

manque pas de considérer le genre de vie du sujet, d'évaluer son équilibre vago-sympathique et d'étudier son comportement psychique, connaissant bien le rôle possible de chacun de ces éléments dans l'apparition ou l'aggravation de la maladie. L'ulcéreux exige une étude identique : il doit être envisagé comme un tout, examiné et traité comme tel. Pour employer une expression déjà vieillie par l'usage, il faut traiter l'ulcéreux et non l'ulcère, le malade et non la maladie.

Étudions maintenant les différents points du traitement :

1° Traitement diététique ;
2° Traitement médicamenteux ;
3° Traitement hygiénique.

I. — TRAITEMENT DIÉTÉTIQUE

Le régime, appelé communément régime des ulcéreux, vise à supprimer les aliments qui sont irritants par leur composition chimique (épices, alcools, sauces, etc.), leur condition physique (trop chauds ou trop froids), leur action mécanique (viandes dures, fruits et légumes fibreux non cuits) ou par leur bas degré de digestibilité (charcuteries, pâtisserie, etc.).

Dans un premier temps, le malade est soumis au régime lacté. Il doit absorber deux pintes de lait par jour, à raison d'un verre de dix onces toutes les deux heures ; cette quantité peut être augmentée, si nécessaire. Le dernier verre doit être bu immédiatement avant le sommeil, et si, pendant la nuit, le patient s'éveille, il doit en boire également. On recommande d'ajouter à chaque verre une ou deux cuillérées à soupe de crème fraîche. Le lait doit être bu à la température de la chambre et il peut être aromatisé à la fleur d'oranger ou au caramel. Cette diète est suivie pendant sept à dix jours, selon la réponse du malade au traitement.

Dans un deuxième temps, qui dure de trois à cinq jours, on ajoute au lait, dont la quantité est plus ou moins réduite, des bouillies au lait préparées avec des farines diverses, des blancs-manger, de la crème, du beurre frais, deux œufs bouillis trois minutes, des bouillons de légumes et du jus d'orange, à raison d'une cuillerée à soupe, trois fois par jour.

Ultérieurement, pendant une période de trois jours, aux aliments ci-haut mentionnés sont ajoutés des potages au lait, aux légumes, aux pâtes alimentaires ou faits avec des bouillons de légumes, des crèmes de céréales ou de légumes, des crèmes au lait, *junkets*, *jello*, des poudings de riz ou de tapioca, des biscuits secs, du pain séché ou rôti. La quantité de jus d'orange est augmentée.

Dans un dernier stade, le malade atteint le régime lacto-végétarien qui comprend des potages faits avec un bouillon de viande maigre, des omelettes, du fromage à la crème, du yogourt, des céréales, des pâtes alimentaires, des légumes et des fruits cuits, de préférence en purée, de la crème glacée, des sorbets, des gelées, des marmelades et du jus de fruits en quantité modérée.

Après sept ou huit jours du régime précité, l'ulcéreux doit recevoir la diète qui lui sera servie pendant les années à venir. Il aura la permission de manger des viandes grillées ou rôties au four (sans sauce), du jambon maigre, des poissons bouillis, du fromage frais, des légumes et des fruits cuits ou frais (si bien mûris), du pain rassis, des gâteaux, du thé ou du café faible, des eaux minérales. Les aliments suivants seront défendus : viandes noires, conservées ou faisandées, charcuteries, pâtés, viandes rôties dans la poêle ou réchauffées, graisses, beurre cuit (sauces), œufs frits, crêpes, fruits non mûris, légumes très fibreux, pain frais, pâtisseries, épices, condiments autres que le sel, alcools et liqueurs douces. On doit conseiller au malade de ne jamais laisser son estomac vide ; il doit prendre une collation entre les repas ainsi que le soir avant le coucher.

Au bout de vingt et un jours, l'ulcéreux a habituellement parcouru les différentes étapes de son régime. Il est toutefois bien entendu que les limites proposées ne sont pas fixées, chaque période pouvant varier de longueur, selon la réponse du patient au traitement ; parfois, il faut s'attarder à l'une ou à l'autre, comme il faut savoir revenir en arrière, dans certains cas.

Dans l'institution du régime, compte doit être tenu des intolérances ou des allergies possibles. Les œufs et le lait sont assez fréquemment allergisants et chez un malade qui répond mal au traitement cette hypothèse mérite d'être envisagée.

Tous les ulcéreux doivent-ils être soumis à une diète si rigidement réglée? Deux écoles s'opposent par leur façon d'agir. La tendance actuelle de l'école française est qu'il n'est pas nécessaire, dans la majorité des cas, d'instituer un régime strict, tel que celui qui est proposé plus haut, un genre de diète molle étant considéré comme suffisant pour guérir l'individu. Les Américains, au contraire, sont à peu près unanimes à imposer, dans la plupart des cas, une diète lactée absolue durant les premiers jours du traitement. Quelle conduite adopter? Ici, comme dans tous les domaines, il faut être éclectique et savoir s'adapter aux circonstances. Certains ulcères, c'est un fait assez fréquent, ont une évolution plutôt brève, un cycle douloureux court ; dans ces cas, la sévérité n'est peut-être pas de rigueur. Mais, pour le plus grand nombre des ulcéreux, nous sommes d'avis qu'il vaut mieux instituer la diète plus haut donnée ; la poussée ulcéreuse se terminera probablement plus vite.

Dans deux circonstances l'application intégrale de cette technique s'impose. Premièrement, dans le traitement de l'ulcère stomacal ; la raison en a été donnée précédemment. Deuxièmement, lorsqu'il s'agit d'un ulcéreux chez lequel l'intensité des troubles ou leur persistance font envisager la question d'une opération. Se rappeler qu'il ne faut pas admettre comme rebelle au traitement médical un malade qui n'a pas suivi cette diète. La persistance des troubles ou leur reprise précoce après un essai honnête de ce régime constituent seules la preuve que cet ulcère est mûr pour la chirurgie.

Quand le radiologiste ne peut mettre en évidence un ulcère que la clinique soupçonne, ou lorsqu'il fait mention dans son rapport de déformations duodénales suspectes, sans évidence de niche, le clinicien pourra considérer comme un fort argument en faveur de l'existence d'un ulcère la disparition nette des douleurs sous l'influence de ce régime.

Autre question ; pendant combien de temps le malade doit-il adhérer à la diète prescrite, en dehors des périodes de crises? Nous avons l'habitude d'insister pour qu'il la suive indéfiniment, ce qui n'est pas difficile, vu la largeur de ses cadres. Il est bien évident que plusieurs ulcéreux, en dépit de toutes les précautions alimentaires, voient leurs

périodes se succéder à un rythme déconcertant. Il est par ailleurs vrai que beaucoup d'ulcéreux provoquent l'apparition de nouvelles poussées par des excès de table. Nous croyons que le patient aura plus de chances de guérir définitivement s'il écoute les avis diététiques qui lui sont donnés.

II. — TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

1° *Médication anti-acide :*

Depuis de nombreuses années, son action sédative sur les douleurs ulcéreuses a été reconnue. Aujourd'hui, l'administration d'alcalins occupe une place importante dans la thérapeutique de cette maladie.

Sippy avait préconisé le bicarbonate de soude pour neutraliser l'acidité du milieu stomacal ; il avait insisté sur la nécessité de rendre alcalin ce milieu pour obtenir la guérison de l'ulcère. En fait, cette substance est la seule qui soit capable d'alcaliniser le contenu gastrique et c'est indiscutablement celle qui soulage la douleur le plus rapidement. Mais, le corps médical en prohibe maintenant l'emploi, parce que son usage prolongé peut conduire à l'alcalose et favoriser la formation de calculs rénaux. De plus, ce sel provoque une hypersécrétion secondaire importante, ce qui faisait dire à Crohn qu'après l'histamine il est le plus puissant stimulant de la sécrétion gastrique. L'oxyde de magnésie à fortes doses a une action analogue sur la sécrétion gastrique et présente aussi les dangers inhérents à sa solubilité.

Prévenus de ces dangers et inconvénients, les médecins ont employé, de préférence, les alcalins non solubles. Leur action sur l'acidité n'est pas aussi grande que celle du bicarbonate et de l'oxyde de Mg ; le milieu stomacal est seulement neutralisé, il n'est pas alcalinisé, ce qui, toutefois, n'est pas une condition *sine qua non* pour la guérison de l'ulcère. Le carbonate de calcium, les phosphates de calcium et de magnésie, les citrates de soude et de potassium, furent employés pendant de nombreuses années et le sont encore dans bien des milieux.

L'hydroxyde d'alumine et le phosphate d'alumine, sous forme de gel ou de comprimés, jouissent actuellement d'une faveur bien méritée. Il est, paraît-il, préférable d'employer le second, l'usage prolongé du premier pouvant provoquer une déperdition de phosphore.

Le trisilicate de magnésie, proposé par Mutch, et aujourd'hui très populaire, a l'avantage d'être moins constipant que les sels d'alumine. Il est présenté seul ou associé à ces derniers.

Ces médicaments doivent être administrés aux heures suivantes : à toutes les deux heures, entre chaque verre de lait, lorsque le malade est à la diète lactée ; par la suite, la fréquence des prises diminue selon l'évolution du régime ; lorsque la période ulcéreuse est terminée, le patient, même s'il n'éprouve pas de douleur, doit absorber une dose de ces alcalins entre les repas et le soir au coucher, ou, à défaut, une collation légère faite surtout de lait.

S'il existe une gêne au niveau du pylore, ces substances non absorbables ne doivent pas être prescrites en trop grande quantité, car leur évacuation de l'estomac peut être difficile.

H. L. Segal, en 1945, après avoir étudié le pouvoir neutralisant des résines sur le suc gastrique, a préconisé leur usage dans le traitement de l'ulcère ; notre expérience du médicament, quoique limitée, nous porte à croire que son action est moins efficace que celle des substances plus haut nommées.

L'anti-acide idéal n'est pas encore découvert, mais, dans l'état actuel des choses il semble que le trisilicate de magnésie et le phosphate d'alumine doivent occuper la première place dans nos ordonnances.

Le sous-nitrate de bismuth n'est pas un antiacide mais il mérite une place importante parmi les médicaments susceptibles de soulager l'ulcéreux. En raison de ses propriétés adhésives, il agit à la façon d'un pansement et protège la muqueuse contre le suc gastrique ; il est très en faveur en France.

2° *Médication agissant sur la motricité et la sécrétion :*

Supprimer les spasmes, réduire l'activité motrice de l'estomac et diminuer la quantité de suc gastrique sécrété entre les repas et durant la nuit, tels sont les objectifs visés en prescrivant la belladone ou son alcaloïde, l'atropine. Il ne faut pas s'attendre par ce moyen à faire une section médicale du vague, mais il n'en reste pas moins que l'efficacité de ce médicament est grande et sa place importante dans le traitement de l'ulcère. La posologie varie d'un malade à l'autre, selon sa tolérance ;

10 à 15 gouttes de teinture, trois fois par jour, constituent une dose moyenne.

Pour éviter certaines réactions toxïques provoquées par l'atropine, plusieurs préparations, dites antispasmodiques, ont été proposées au corps médical ; à notre avis, leur action, sur le terrain clinique, est inférieure et des travaux expérimentaux récents ont confirmé cette manière de voir.

3° *Médication sédative :*

L'ulcéreux anxieux, émotif, inquiet ou insomnique bénéficie toujours de la prescription d'un médicament sédatif. Il est souvent indispensable de diminuer l'irritabilité du système nerveux central pour obtenir une disparition des douleurs au moment des périodes de crises ou encore pour empêcher ou éloigner certaines récidives. Le meilleur sédatif, il en existe bien d'autres, est incontestablement le barbiturique.

4° *Autres médicaments :*

Ce n'est pas le lieu de discuter la valeur des très nombreux médicaments qui ont été proposés dans le traitement de l'ulcère ; certains, comme la mucine, peuvent avoir une valeur thérapeutique, mais la plupart ne doivent leur vogue qu'à la grande publicité qu'on leur fait. Durant les dernières années, il n'y a réellement pas eu d'addition intéressante dans ce domaine ; pour le moment, le traitement médicamenteux de l'ulcère demeure essentiellement celui qui est décrit plus haut.

III. — TRAITEMENT HYGIÉNIQUE

Les prescriptions hygiéniques, au même titre que la diète et les médicaments, occupent une place de premier plan dans le traitement de l'ulcère. Le malade doit en être averti ; il doit savoir que l'affection dont il souffre peut récidiver, passer à la chronicité ou exiger une intervention chirurgicale et que ses chances de guérison seront d'autant plus grandes qu'il sera plus fidèle à observer les conseils donnés, non seulement pendant la poussée ulcéreuse, mais également après.

En premier lieu, l'importance du repos physique est à souligner. Les exigences seront plus ou moins sévères, selon les phases de la maladie

et sa gravité. En périodes de crises, il est nécessaire d'imposer pour le moins une diminution des activités chez tous les ulcéreux. Si quelques malades peuvent être traités ambulatoirement, pour le plus grand nombre, le repos complet au lit sera commandé. Le malade soumis à un traitement dont l'échec aura pour conséquence une opération doit s'aliter ; pas de demi-mesure dans ces circonstances.

Durant les périodes de calme, le patient doit doser son travail selon ses capacités. Le surmenage sera évité, surtout à l'époque où les crises ont l'habitude de se produire. Les veilles prolongées seront défendues et un court repos après les repas sera commandé.

L'ulcéreux mis au repos doit cesser également toute activité intellectuelle ; il faut l'aviser que le surmenage mental est probablement plus dommageable que le surcroît de travail physique.

Autant que possible, les soucis sont à supprimer de la vie du malade. Combien de poussées ulcéreuses sont, en effet, provoquées par les tracas et les embêtements de l'existence.

Si l'étude de la personnalité du patient, faite lors de l'interrogatoire, a mis en évidence un déséquilibre émotionnel, tout doit être mis en œuvre pour en découvrir la cause. Parfois, ces perturbations psychiques sont connues du malade, mais cachées volontairement au médecin ; elles peuvent être, par contre, ignorées du patient et influencer non moins défavorablement l'évolution de l'affection stomacale. L'ulcéreux qui répond mal au traitement médical commande toujours une étude psychosomatique ; au médecin de faire une enquête complète en gagnant suffisamment la confiance du sujet pour provoquer ses confidences.

Le tabac, parce que nuisible, est à proscrire, pour le moins au cours des périodes de crises. Si le patient refuse cette restriction, il doit toujours éviter de fumer à jeun.

Les *liqueurs douces* sont dommageables ; dans un pays où l'habitude d'ingurgiter ces liquides est très répandue, il n'est pas superflu d'insister sur ce point.

L'ulcéreux doit veiller au bon état de sa denture et faire traiter tout foyer infectieux siégeant à distance, en particulier au niveau des voies aériennes supérieures.

La constipation est à éviter, ainsi que l'abus des laxatifs.

L'institution d'un tel traitement paraît capable de guérir environ 50 pour cent des ulcéreux de façon définitive. Dix pour cent semblent voués fatalement à la chirurgie, quoiqu'on fasse. Quarante pour cent éviteront une telle échéance si la ligne de conduite donnée précédemment est suivie ; elle impose des restrictions et même certains sacrifices, mais, comme, actuellement il n'existe pas de traitement spécifique le médecin et le malade n'ont pas de choix.

Jean-Paul DUGAL.

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ÉTUDES ET RECHERCHES SUR LES MÉTABOLISMES DES VITAMINES « A » ET CAROTÈNE, VITAMINE « C » VITAMINE « PP » [1]

par

Jean MARCHE

Médecin assistant du Centre de recherches de l'Hôpital Foch, de Paris

Comparaison de l'ascorburie et de l'ascorbémie au cours des épreuves de charge « lentes »

Les saturations brutales de l'organisme ont montré que l'ascorbémie peut atteindre une valeur très élevée, de façon transitoire, et qu'il existe un seuil rénal pour l'acide ascorbique, celui-ci étant éliminé en grande quantité dans l'urine dès que sa concentration dans le sang dépasse 14 mg. ‰, tout au moins chez le sujet normal. Van Eekelen avait donc raison en affirmant, dès ses premières recherches, que l'ascorburie s'accroît considérablement lorsque l'ascorbémie est supérieure à 13 mg. ‰.

1. Cf. *Laval Médical*, **13** : (mai, juin, septembre, novembre et décembre 1948, janvier, février, mars, mai et juin 1949).

Nous venons de démontrer qu'une invitamination massive, surtout par injection, n'est pas physiologique. Il est beaucoup plus intéressant, à notre sens, d'étudier les modifications de l'ascorburie et de l'ascorbémie au cours d'invitaminations lentes, avec des doses moyennes, administrées *per os*. On peut aussi suivre d'une façon beaucoup plus normale le sort de la vitamine C dans l'organisme.

Quelques chercheurs ont d'ailleurs réalisé de telles épreuves dans le but de préciser le taux de l'ascorbémie de saturation. Un des premiers, Falke a montré qu'en administrant quotidiennement 300 mg. d'acide

TABLEAU LXIII

Évolution de l'ascorbémie et de l'ascorburie au cours d'une épreuve de charge chez 13 sujets normaux. (D'après Gohr et Thiekotter.)

CAS	JOUR DE SATURATION	ASCORBÉMIE (en mg. ‰)		ASCORBURIE (en mg. par 24 h.)	
		AVANT	APRÈS	AVANT	APRÈS
1	3e	10.9	15.4	65	300
2	3e	10.2	15.2	51	214
3	3e	9.6	13.3	50	380
4	3e	9.5	14.1	35	302
5	3e	8	18	45	350
6	3e	7.8	14.9	63	219
7	3e	6.9	12.6	42	236
8	3e	6.6	12	28	201
9	3e	6.5	10.2	35	244
10	3e	6	15	65	231
11	3e	4.6	24	36	227
12	4e	6.3	16.9	31	246
13	4e	4.6	15.8	34	246

ascorbique *per os*, pendant plusieurs jours de suite, l'ascorbémie s'élève progressivement pour se fixer autour de 15 mg. ‰ ; c'est alors seulement que l'excrétion urinaire s'accroît notablement et de façon permanente.

Gohr et Thiekotter ont réalisé l'expérience suivante chez 50 sujets recevant tous la même nourriture : le premier jour, un dosage de l'acide ascorbique dans le sang et dans les urines des 24 heures ; les jours suivants, administration quotidienne de 300 mg. d'acide ascorbique *per os* et évaluation de l'élimination urinaire ; les sujets étant considérés comme saturés lorsqu'ils éliminent les $^2/_3$ de la dose test, soit environ 200 mg., on fait alors un nouveau dosage de l'acide ascorbique sanguin. Les résultats que nous rapportons ci-dessus (tableau LXIII) ont été obtenus chez 13 sujets jeunes, sans aucune tare (infirmières et étudiants).

Dans ces conditions qui, d'après les auteurs, correspondent à la normale, la saturation urinaire se produit habituellement le 3^e jour ; dans la majorité des cas, l'ascorbémie se situe alors entre 12 et 16 mg. ‰.

Gorh et Thiekotter ont pratiqué cette épreuve à de nombreux malades, atteints d'affections les plus diverses. Dans tous les cas, les

TABLEAU LXIV

Ascorbémie et ascorburie avant et après invitamination. (D'après Gohr et Thiekotter.)

SUJETS		ASCORBURIE (mg. par 24 h.)	ASCORBÉMIE (mg. p. ‰)
Normal.....	avant 3^e jour	81 224	10.24 15.24
Carencé.....	avant 12^e jour	26 121	2.24 10.24
Broncho-pneumonie.....	avant 12^e jour	7 120	1.70 4.80
Pneumonie.....	avant 12^e jour	30 74	1.58 3.20

résultats rapportés indiquent que la saturation urinaire, lorsqu'elle se produit, correspond à une ascorbémie oscillant entre 12 et 16 mg. ‰. Cette saturation, à la fois urinaire et sanguine, se produit au bout d'un temps variable ; il est des cas où elle est impossible à réaliser en 12 jours. Les exemples que nous empruntons à ce travail (tableau LXIV) objectivent ces faits.

Ces expériences démontrent tout l'intérêt de telles épreuves : le sujet normal sature rapidement son sang et ses urines ; le carencé n'y arrive que lentement ; certains malades en sont incapables.

* * *

Au cours des années 1941-1942, avec MM. Gounelle et Valette (76), nous avons essayé de préciser parallèlement l'évolution de l'ascorburie et celle de l'ascorbémie au cours des épreuves de charge. Ce sont ces recherches qui nous ont conduit à proposer « l'épreuve d'ascorbémie provoquée » comme moyen d'étude du métabolisme de la vitamine C. Un important travail de Prunty et Vass, publié en 1943, a confirmé nos observations.

RECHERCHES DE GOUNELLE, VALLETTE ET MARCHE

Ces recherches ont été entreprises dans le but de préciser la valeur respective des épreuves classiques de saturation urinaire et des dosages de vitamine C dans le sang comme tests vitaminiques.

1° *Les expériences de base :* Elles étaient destinées à préciser les variations concomittantes de l'ascorbémie et de l'ascorburie au cours des épreuves de saturation et ont été exposées dans la thèse de notre camarade A. G. Pottier (Paris 1942 (152). Nous les rappellerons brièvement.

Technique des expériences :

Le premier jour, on fait une épreuve à blanc afin de déterminer l'ascorbémie au départ ainsi que l'ascorburie de 3 heures dans les conditions ordinaires de l'alimentation. Les jours suivants, toujours à la

même heure, le sujet ingère la dose test de vitamine C (300 mg. dans l'épreuve standard) : on prélève les urines émises entre la 4e et la 7e heure, après ingestion, additionnées de 3% d'Hcl ; on relève, en outre, à la 7e heure, sur oxalate et sous huile de vaseline de 10 à 15 c.c. de sang. En effet, comme nous l'avons déjà montré, après administration d'une dose test, le taux de l'ascorbémie s'élève très rapidement pour atteindre une valeur maxima à la 2e heure et décroître rapidement ensuite ; on peut donc considérer le taux à la 7e heure comme un taux stable représentant l'état de vitaminisation de l'organisme après surcharge.

Résultats :

Les premières épreuves ont été pratiquées au Val-de-Grâce. Les sujets étaient tous soumis à un régime identique, celui de l'hôpital. Il s'agissait soit d'infirmiers, soit de prisonniers rapatriés pour des affections chroniques.

Chez quatre sujets normaux, infirmiers, on a pu suivre l'évolution de l'ascorbémie et de l'ascorburie au jour le jour. Au cours de la charge, l'ascorbémie s'élève plus ou moins rapidement, parfois dès le premier jour, suivant une courbe ascendante presque toujours identique ; cette partie ascendante de la courbe est située constamment dans la période préliminaire au décalage de l'ascorburie et répond à la durée plus ou moins longue d'obtention de la saturation ; une fois le décalage urinaire observé, le taux sanguin se stabilise entre 12 et 18 mg. p. 1.000. L'observation VI en est l'illustration.

Le fait le plus important, à notre avis, est le suivant : alors que l'ascorburie présente des sautes importantes et mal expliquées, le taux sanguin évolue régulièrement à tel point qu'entre les résultats fournis par deux dosages d'ascorbémie, l'on est habilité à interpoler sur la courbe des taux sanguins.

D'une façon très générale, et en accord avec les observations de tous les autres chercheurs, nous pouvons fixer entre 12 et 15‰ le taux de l'ascorbémie de saturation qui correspond « généralement » au décalage de l'ascorburie, c'est-à-dire à la saturation de l'organisme (tableau LXIV).

TABLEAU LXIV

Ascorbémie avant et après saturation urinaire.

CAS	DIAGNOSTIC	DOSE TEST — (en mg.)	ASCORBÉMIE AU DÉPART — (en mg. %)	DÉLAI DE DÉC. URINAIRE — (en jours)	ASCORBÉMIE APRÈS LE DÉC. URINAIRE — (en mg. %)
V	Témoin	300	4.1	4	18.5
VI	«	300	traces	4	16
XV	«	300	4.9	2	15
XVI	«	300	4.2	2	16.5
I	Amaigrissement	200	0	8	12.7
II	Hernie	200	0	12	16
III	Maladie de Dupuytren	300	2.6	4	20.5
IV	Asthénie	300	traces	5	18.4
VII	Gingivite	250	1.29	13	19.24
VIII	Adénite tuberculeuse	250	0	8	17.1
IX	Œdème	300	4.4	6	13.7
XIV	Hémogénie post-scorbustique	250	0	16	15
XVII	Hernie	200	traces	10 (?)	15.6
X	Ulcère duodénal	400	0	6	17.7
XI	*Idem*	300	1.30	9	5.4 (1)
XII	*Idem*	250	traces	10	25
XIII	*Idem*	250	2.6	6	12.4

(1) L'ascorbémie de saturation (12 mg. 7) n'est atteinte que le 12e jour.

Toutefois, il n'y a pas toujours synchronisme absolu entre les taux de saturation sanguin et urinaire :

— Dans certains cas, l'ascorbémie de saturation peut être atteinte alors que le décalage urinaire ne s'est pas franchement produit ; ainsi, dans l'observation V, au 3e jour de surcharge, l'ascorbémie est de 19 mg. 2‰ alors que l'ascorburie n'est encore qu'à 1, 3 mg. pour les 5 heures.

— D'autres fois, c'est l'inverse ; dans un de nos cas, au 9e jour de surcharge, l'ascorburie s'est nettement décalée de 4, 2 à 21, 2 mg. et, pourtant, l'ascorbémie n'est encore qu'à 5 mg., 4‰.

— Enfin, dans l'observation XVII, l'ascorbémie de saturation au 11e jour de surcharge se trouve à 15 mg., 6 alors que le 16e jour, l'ascorburie reste toujours très faible à 2 mg. 17 comme s'il existait un obstacle à l'élimination rénale de la surcharge.

— Une de ces surcharges démontre bien la *primauté de la courbe d'ascorbémie provoquée sur les épreuves de saturation urinaire :* un sujet associant une cirrhose hypertrophique alcoolique et une lobite tuberculeuse fébrile, absorbe 300 gr. d'acide ascorbique par jour pendant 19 jours. Le décalage urinaire se produit le 11e jour pour une ascorbémie de 6 mg. 2‰ et persiste ensuite, avec de grandes fluctuations, comme si l'organisme avait atteint sa saturation. Or, ce n'était là qu'une apparence, puisque, jusqu'à la fin de l'épreuve, et malgré une ascorburie considérable, l'ascorbémie demeura bien au-dessous du taux normal de saturation (tableau LXV).

Nous avons pu nous rendre compte, au cours de très nombreuses expériences, faisant varier la dose test ingérée (de 25 à 100 c.c.) et l'intervalle de temps séparant cette ingestion de la prise de sang (de la 7e à la 24e heure), que deux facteurs jouent un rôle dans le délai d'obtention du taux de saturation :

— Le taux sanguin au départ : les taux bas inférieurs à 4 mg. ‰ indiquent toujours une carence ; le décalage urinaire et l'ascorbémie de saturation surviennent alors, suivant le degré de carence ; du 4e au 13e jour. Au contraire, lorsque le taux de départ est supérieur à 12 mg. p. ‰, la saturation est toujours obtenue en moins

TABLEAU LXV

Étude de l'ascorburie et de l'ascorbémie chez un cirrhotique tuberculeux en cours d'invitamination.

	AU DÉPART	JOURS DE CHARGE (300 mg. par jour)																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Ascorbémie (mg. ‰)	2	..	1.5	..	..	0.5	..	..	2.8	..	..	6.2	..	..	6.7	..	10.4	..	7	4.7	..
Ascorburie (en mg.)	0	0	..	0	0	0	—	6	8	1	9	20	37	—	44	39	82	185	60	132	..
												saturation urinaire									

NOTE. — L'acide ascorbique est donné le soir à 20 heures ; les urines sont recueillies de 20 h. à 8 h. du matin avec 3% d'HCl et on y mesure l'ascorburie ; l'ascorbémie est mesurée le matin à 9 heures.

de 48 heures. Pour les taux de départ intermédiaires, les délais de saturation sont fonction du degré de carence de l'organisme.

— La surcharge quotidienne ; pour les ascorbémies équivalentes au départ, le délai de saturation est inversement proportionnel à l'importance de la dose administrée. Il y a donc un intérêt pratique évident à fixer une valeur déterminée à la dose test.

Nous pensons q'une dose test de 300 mg. par jour et un délai de 12 à 24 heures entre son ingestion et les prélèvements de sang (ce qui élimine les fluctuations liées à l'ascorbémie de transit sont à retenir pour l'établissement de la courbe d'ascorbémie de saturation.

L'épreuve d'ascorbémie provoquée est l'application pratique de ces recherches.

L'épreuve d'ascorbémie provoquée

C'est elle que nous préconisons et que nous utilisons pour préciser l'état de vitaminisation d'un organisme et le métabolisme de la vitamine C.

Elle sera pratiquée selon la technique suivante :

— Après un dosage à blanc de la vitamine sanguine le premier matin à 9 heures, faire ingérer 300 mg. d'acide ascorbique, et doser l'acide ascorbique sanguin le matin à jeun tous les deux ou trois jours avant l'ingestion de la charge quotidienne de 300 mg. ;

— Le degré de la carence est proportionnel au temps nécessaire pour obtenir la saturation. Normalement, la saturation sanguine est obtenue en moins de 48 heures. A titre d'exemple, nous rapportons trois de ces courbes.

La courbe monte plus ou moins rapidement selon le degré de carence et se fixe en plateau, généralement autour de 15‰ lorsque la saturation est réalisée. Normalement celle-ci est obtenue en 48 heures ; en cas de carence il faut un nombre variable de jours, mais c'est surtout dans les états pathologiques que cette épreuve a un grand intérêt.

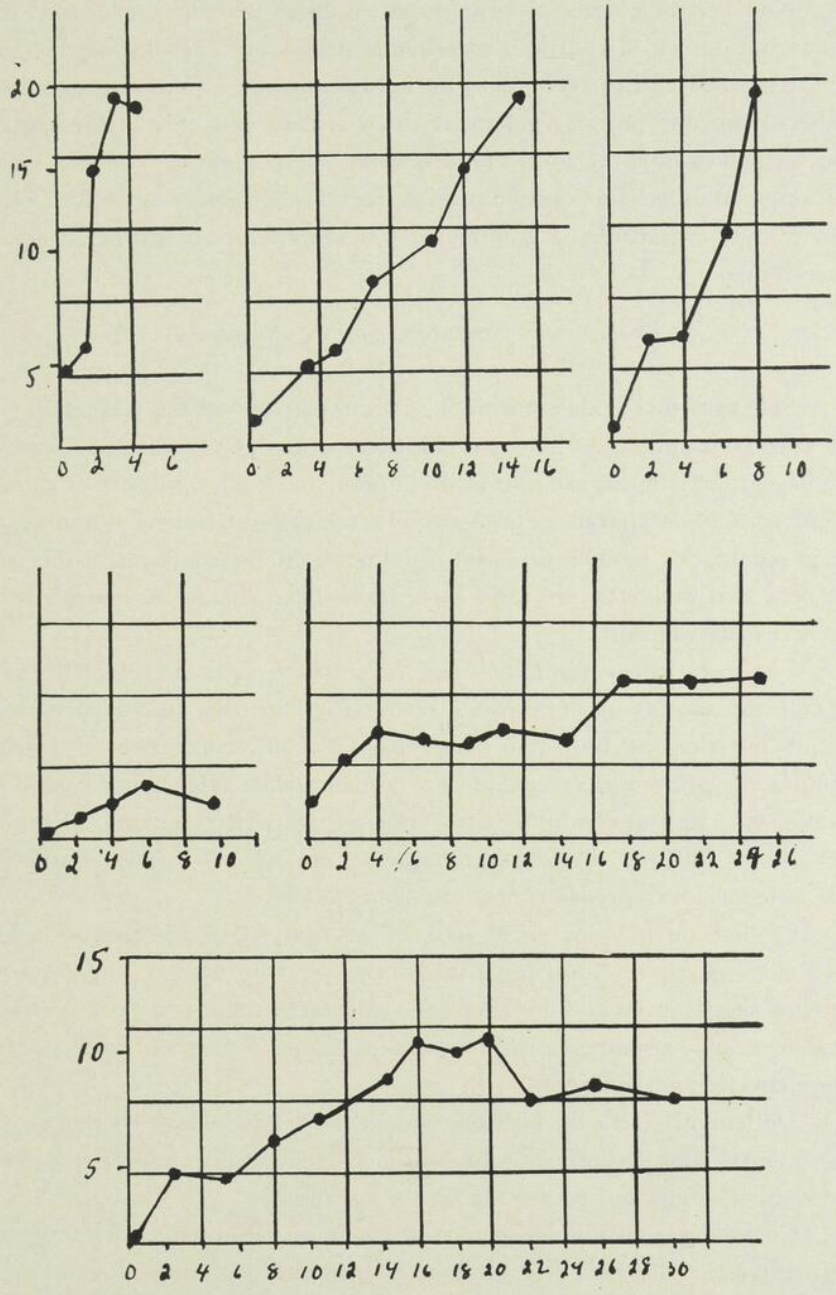


Figure VIII. — Différents types de courbe d'ascorbémie provoquée.

Nous verrons, dans la dernière partie de ce travail, quelles sont les perturbations de la courbe d'ascorbémie provoquée chez les hépatiques (cf. page 893). Les recherches de MM. Gounelle et Vallette chez les tuberculeux ont permis également des constatations très intéressantes sur lesquelles nous ne nous étendrons pas. Au point de vue pratique, l'épreuve d'ascorbémie provoquée permet également d'apprécier, avec une grande exactitude, la grandeur des besoins d'un organisme en acide ascorbique.

Évolution de l'ascorbémie après saturation

Si le taux de l'acide ascorbique sanguin correspond assez exactement au status vitaminique d'un individu, il est utile de surveiller l'évolution de l'ascorbémie après saturation de l'organisme pour connaître la durée d'efficacité de la charge qu'on a administrée et pour essayer d'apprécier la grandeur des besoins du sujet. On peut, en effet, admettre que ces besoins sont couverts, si, après saturation, l'ascorbémie se maintient à un niveau satisfaisant.

Les expériences de Difs nous renseignent assez exactement sur l'évolution de l'ascorbémie après saturation chez des sujets normaux, ayant initialement une ascorbémie basse. Elles concernent 9 sujets étudiés au printemps, recevant une alimentation assez pauvre en vitamine C. Ils sont conduits à saturation par administration quotidienne, *per os*, de 300 mg. d'acide ascorbique. Leur ascorbémie est dosée le 15 et le 30^{e} jour après la charge (tableau LXVI).

Comme on peut en juger par ces résultats, l'ascorbémie est déjà très abaissée au 15^{e} jour après la saturation et ne montre aucune différence significative au bout d'un mois (il faut en effet tenir compte des modifications saisonnières qui peuvent expliquer à elles seules la légère augmentation enregistrée).

De leur côté, Bloch, Nilsson, opérant sur des sujets bien portants, ont montré que l'ascorbémie diminue notablement (de moitié environ) pendant les jours qui suivent la fin de la charge.

Chez trois pleurétiques en voie d'amélioration amenés à saturation respectivement les 7^{e}, 10^{e} et 14^{e} jour au moyen d'une charge de 300 mg. par jour, MM. Gounelle et Vallette ont poursuivi l'invitamination jus-

TABLEAU LXVI

Évolution de l'ascorbémie après saturation. (D'après Difs.)

SUJETS	ASCORBÉMIE (mg. ‰)			
	à jeun avant épreuve	2 heures après la dernière charge	à jeun 15 jours après	à jeun 30 jours après
	(*29 avril*)	(*4 au 8 mai*)	(*19 au 23 mai*)	(*4 au 8 juin*)
I	1.30	17.30	2.70	1.10
II	1.30	10.10	3.80	1.90
III	1.10	16.20	5.80	1.60
IV	1.30	18.10	2.20	1.60
V	1.90	16.80	4.90	1.60
VI	2.10	21.30	3.80	3
VII	1.60	12	3.60	2.50
VIII	1.10	17	4.90	2.70
IX	2.10	19.40	....	2.50
Moyennes	1.53	16.46	3.96	2.16

qu'au 48^{e} jour dans un cas et au 52^{e} jour dans les deux autres, et surveillé l'évolution ultérieure de l'ascorbémie. Cette expérience fut réalisée en été (juillet-octobre), à une période où les apports alimentaires assurent normalement une bonne charge. Tout en conservant une valeur supérieure à celle enregistrée au départ, ces malades ont, entre le 80^{e} et le 90^{e} jour — soit 34 jours après cessation de la surcharge — une ascorbémie très nettement au-dessous du taux normal.

Chez des hépatiques, nous avons observé des faits du même ordre.

La conclusion pratique qui découle de ces diverses expériences est évidente : l'organisme normal et plus encore l'organisme malade est incapable de faire de véritables réserves d'acide ascorbique.

Quelles que soient les doses qu'on lui administre et aussi prolongée que soit l'invitamination, *la saturation ne se maintient pas si les apports quotidiens ne satisfont pas aux besoins.*

Il est donc absolument inutile de donner des doses considérables de vitamine C pendant des périodes prolongées ; c'est du gaspillage. Lorsque la saturation est réalisée, autrement dit que l'ascorbémie dépasse le taux de 10 mg. %, l'excès de vitamine C est éliminé par le rein. L'essentiel est d'amener le sujet rapidement aux taux normal, par exemple avec 300 mg. par jour, et de lui administrer ensuite, quotidiennement, la dose d'acide ascorbique suffisante pour couvrir ses besoins. Nous envisagerons bientôt comment il est possible de l'évaluer.

CHAPITRE V

SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS PRATIQUES

Pour terminer ce long exposé, nous allons essayer d'en tirer les conclusions d'ordre pratique, intéressantes pour le médecin.

1° L'acide ascorbique est un des constituants fondamentaux de la cellule ; il joue un rôle extrêmement important dans les phénomènes biochimiques qui maintiennent la cellule en vie. Il est donc indispensable pour les espèces qui sont incapables de la synthétiser ; l'homme est du nombre.

2° L'acide ascorbique est présent dans tous les tissus ; chez tous les individus d'une même espèce et dans toutes les espèces, il existe un même taux « normal » d'acide ascorbique pour chaque tissu, pour chaque organe. Ce taux normal semble en rapport avec l'activité fonctionnelle du tissu ou de l'organe ; le qualificatif de « normal » est justifié, car c'est ce taux que l'on trouve régulièrement chez les animaux se nourrissant selon leur propre instinct et chez les animaux se nourrissant selon leur propre instinct et chez les animaux capables de synthétiser l'acide alcorbique, quel que soit leur régime.

3° Les besoins réels des organismes carençables dépassent de beaucoup les quantités d'acide ascorbique suffisantes pour éviter les accidents

typiques du scorbut, qui n'apparaît qu'après épuisement des réserves tissulaires. Les besoins réels doivent assurer aux différents tissus de l'organisme un taux normal, peu différent de la saturation. De très nombreuses expériences démontrent qu'un organisme n'ayant pas une charge normale est physiologiquement diminué : le fonctionnement de ses endocrines, sa résistance à la fatigue et aux infections (tuberculose en particulier), par exemple, ne soutiennent plus la comparaison avec l'organisme normal.

Chez l'homme, l'épuisement des réserves peut être dû à une carence d'apport, d'absorption ou d'utilisation. Il peut être dû aussi à une consommation exagérée ; c'est très probablement le cas des maladies infectieuses fébriles.

Il importe donc d'assurer à l'organisme *une charge normale.*

4° Pour réaliser cette charge normale, autrement dit pour couvrir les besoins d'un organisme sain ou malade, on doit posséder des tests usuels fournissant des données précises sur son état de vitaminisation.

a) Le dosage de l'acide ascorbique dans les urines des 24 heures ne permet aucune conclusion.

b) Le dosage quotidien de l'acide ascorbique dans les urines au cours d'une épreuve de charge permet, chez le sujet normal, de reconnaître la saturation de l'organisme. Cette épreuve exige une surveillance très rigoureuse et n'est pas exempte de critique. On n'est pas d'accord sur les critères permettant d'affirmer la saturation de l'organisme.

L'élimination urinaire de l'acide ascorbique subit de larges fluctuations d'un jour à l'autre qu'il est difficile d'expliquer. Certains sujets paraissent incapables de retenir l'acide ascorbique : leur ascorburie est élevée sans que leur organisme soit saturé (hépatiques). D'autres n'éliminent pas l'acide ascorbique alors que leur organisme est saturé (rénaux). Enfin, il suffit d'administrer une grosse quantité de vitamine C, (surtout par voie veineuse), pour provoquer une élimination très importante, passagère, qui n'est qu'une « fausse » saturation.

c) Le test intradermique de Rotter est grossier et peu significatif.

d) Le dosage de l'acide ascorbique dans le plasma qui est suffisant, ne nécessite qu'un prélèvement veineux. Les micro-méthodes permettent même un prélèvement au bout du doigt. Les techniques de dosage sont

simples et précises, à la portée de toute laborantine. *C'est, d'après notre expérience, le meilleur test pour juger de la vitaminisation d'un organisme.*

5° L'ascorbémie est une constante sanguine qui, chez le sujet normal, à jeun depuis 12 heures, n'ayant pas été invitaminé depuis 24 heures au moins, dépend à la fois

— de la charge de l'organisme ;
— des ingesta moyens.

Ces deux facteurs étant eux-mêmes en étroite corrélation.

D'importantes conclusions peuvent être établies sur un seul dosage d'ascorbémie, dans les conditions précitées.

On peut les schématiser ainsi :

TABLEAU LXVI*a*

ASCORBÉMIE (mg. ‰)	CHARGE DE L'ORGANISME	INGESTA MOYENS DE VITAMINE « C » mg. par jour
< 12	Saturation	> 100
8—12	Normale	
4— 8	Médiocre	60—100
2— 4	Mauvaise	25— 60
< 2	En voie d'épuisement	< 25

Si l'ascorbémie est comprise entre 4 et 8 mg. ‰ et s'il s'agit d'un sujet normal, il suffira de lui administrer 300 mg. de vitamine C pendant deux ou trois jours pour réaliser la saturation. Des apports quotidiens normaux assureront ensuite une charge normale. Par contre, si l'ascorbémie est inférieure à 4 mg. ‰, surtout s'il s'agit d'un malade, l'épreuve d'ascorbémie provoquée permet d'apprécier exactement l'importance du déficit et la grandeur des besoins. Par son allure, elle peut égale-

ment évoquer un trouble du métabolisme de l'acide ascorbique. Cette épreuve est simple : une ascorbémie à jeun tous les deux ou trois jours, une prise de 300 mg. de vitamine C chaque matin la résume.

* * *

Du point de vue pratique, l'étude de l'ascorbémie, avant et après invitamination, permet de préciser exactement les besoins en vitamine C de n'importe quel individu et de déceler les troubles du métabolisme concernant cette substance.

ÉVALUATION DES BESOINS EN ACIDE ASCORBIQUE DE L'HOMME SAIN ET DU MALADE

Chez un sujet normal, la charge normale de l'organisme correspond à une ascorbémie d'environ 10 mg. ‰ ; elle est réalisée lorsque les ingesta quotidiens moyens sont de 100 mg.

Dans ces conditions, l'équilibre physiologique est obtenu : 90% des apports sont retenus, l'ascorbémie est stable. Il suffira donc de doser l'ascorbémie à jeun pour être renseigné à la fois sur l'état de vitaminisation du sujet et sur l'ordre de grandeur de ses ingesta habituels. On pourra ainsi évaluer facilement les besoins qui restent à couvrir : par exemple, pour une ascorbémie autour de 4 mg. ‰, il suffira d'administrer un supplément quotidien d'environ 40 mgr. pour assurer la saturation. En vérifiant le taux d'ascorbémie au bout de quelques jours, on juge facilement le résultat.

Les besoins varient également suivant l'âge, le sexe ; la grossesse, l'allaitement exigent aussi des apports plus importants. Nous indiquons (tableau LXVII) le minimum requis dans ces diverses circonstances, d'après le Comité de nutrition des États-Unis.

Par contre, chez les malades les besoins sont extrêmement variables. Or, ce sont justement ces sujets qui doivent recevoir des apports de vitamine C suffisants pour leur assurer une riche vitaminisation. En général, un dosage d'ascorbémie à jeun ne permet pas de juger de leur vitaminisation ni de leurs ingesta. On devra donc leur administrer

TABLEAU LXVII

Besoins quotidiens en acide ascorbique d'après le « National Research Council » des É.U.A.

CATÉGORIES	ACIDE ASCORBIQUE — (mgr. par jour)
Homme de 70 kgr. modérement actif	75
Femme de 50 kgr.	
modérément active	70
enceinte	100
allaitant	150
Enfants jusqu'à 12 ans	30 à 75
« de plus de 12 ans	80 à 100

300 mg. d'acide ascorbique tous les jours jusqu'au moment où le dosage de l'ascorbémie, répété régulièrement, indiquera la saturation de l'organisme. Dans un second temps on diminuera progressivement les apports quotidiens, par exemple de 50 mg. toutes les semaines en surveillant l'ascorbémie à la fin de chaque période. On pourra ainsi équilibrer les malades chroniques tels que les hépatiques ou les tuberculeux et leur assurer une vitaminisation *excellente et suffisante.*

ÉTUDE DU MÉTABOLISME DE L'ACIDE ASCORBIQUE

L'étude du métabolisme de l'acide ascorbique présente un double intérêt théorique et pratique.

Elle comporte, pour nous, le dosage de l'ascorbémie et de l'ascorburie au cours de deux épreuves de charge que nous pourrions appeler *test immédiat* et *test progressif.*

a) Le test immédiat doit, à notre avis, se pratiquer de la façon suivante :

La veille du test, le matin à 9 heures, à jeun, ascorbémie. Les urines sont recueillies à partir de ce moment pendant 24 heures et l'ascorburie y est dosée. On a ainsi les taux de base d'ascorbémie et d'ascorburie.

Le jour du test, ascorbémie à jeun à 9 heures.

On vide la vessie et on donne 300 mg. d'acide ascorbique *per os*.

L'ascorbémie est ensuite dosée à 11 heures, 13 heures, et 15 heures.

Les urines sont recueillies pendant les premières heures et pendant les 18 heures suivantes ; l'ascorburie est dosée dans chacun des deux échantillons.

Le lendemain du test, ascorbémie à jeun à 9 heures.

On continuera alors l'expérience par

b) Le test progressif, qui se confond avec l'épreuve de l'ascorbémie provoquée :

— chaque matin à 9 heures, à jeun, ascorbémie et ingestion de 300 mg. d'acide ascorbique.

En plus, chaque jour, à partir de 9 heures et pendant 24 heures, les urines sont recueillies soigneusement et l'ascorburie y est dosée.

Ce test sera poursuivi jusqu'à obtention de la saturation sanguine. Depuis la veille du « test immédiat » jusqu'à la terminaison du « test progressif », le malade sera soumis à un régime fixe, comportant un apport défini de vitamine C.

En cas de troubles digestifs, et si le test immédiat réalisé avec une charge *per os* ne donne pas de réponse, le lendemain, l'épreuve sera répétée en administrant la charge par voie parentérale.

L'utilisation de ces deux tests combinés fournira de précieux renseignements sur l'absorption, la fixation, et l'utilisation de la vitamine C par l'organisme étudié ainsi que sur sa vitaminisation et ses besoins.

Il n'est pas question de généraliser l'emploi de ces tests. Ils seront réservés aux malades d'étude, hospitalisés, strictement surveillés. Ils permettront, dans ces conditions, une étude clinique précise du métabolisme de la vitamine C dans les diverses étapes physio-pathologiques.

LE MODE D'ADMINISTRATION DE L'ACIDE ASCORBIQUE EN PRATIQUE MÉDICALE

La vitamine C est trop souvent administrée un peu au hasard ; des doses trop fortes et la voie veineuse sont fréquemment utilisées. Gaspillage et inefficacité, sont, comme nous l'avons montré, les conséquences d'une posologie aussi défectueuse.

En pratique, les règles d'administration de l'acide ascorbique doivent être les suivantes :

1° Réaliser la saturation de l'organisme : 300 mg. par jour suffisent habituellement ; toutefois, chez certains malades, des doses d'attaque plus importantes pourront être administrées (diphtériques, cirrhotiques, tuberculeux).

2° Préciser aussi exactement que possible la grandeur des besoins quotidiens du sujet étudié. Une invitamination massive prolongée ne sert à rien : l'organisme saturé élimine par le rein les apports en excès.

3° Administrer l'acide ascorbique *per os* ou par injections parentérales, en réservant cette voie aux malades présentant des troubles digestifs. *L'invitamination par voie veineuse est inefficace.*

4° Utiliser en même temps que l'acide ascorbique des substances ayant une action synergique au point de vue biochimique (cuivre, flavones, glutathion).

BIBLIOGRAPHIE CONCERNANT LA VITAMINE C

1. ABBASY, M. A., HARRIS, L. J., RAY, S. N., et MARRACK, J. R., *Lancet*, (2), 1399, 1935.
2. ABBASY, M. A., HILL, et HARRIS, *Soc. Chem. Ind.*, **34** : 841, 1936.
3. ABBASY, M. A., *Biochem. J.*, **31** : 339, 1937.
4. ABBASY, M. A., HARRIS, L. J., et ELLMAN, P., *Lancet*, (2), 181, 1937.

5a. ABT, A. F., FARMER, C. J., et EPSTEIN, I. M., *J. Pediat*, **8** : 1, 1936.
b. ABT, A. F., et FARMER, C. J., *J.A.M.A.*, **111** : 1555, 1938
c. ABT, A. F., CHINN, H., et FARMER, C. J., *Amer. J. Med. Sci.*, **197** : 229, 1939.
d. ABT, A. F., FARMER, C. J., et TOPPER, Y. T., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, **43** : 24, 1940.

6a. ALTENBURGER, E., et SCHRŒDER, H., *Münch. Med. Wschr.*, 525, 1941.
b. ANSTELT.
c. ANDERSON, Thèse *Columbia Univ.*, New-York, 1929.

7. ASCHOFF, L., et KOCH, W., Skorbut : eine pathologisch, anatomische Studie. Iéna 1919, *Gustav. Fischer*, edit.

8a. AULT, R. G., BAIRD, D. K., CARRINGTON, H. C., HAWORTH, W. N., HERBERT, R. W., HIRST, E. L., PERCIVAL, E. G. V., SMITH, F., et STACEY, M., *J. Chem. Soc.*, **2** : 1419, 1933.
b. BACHARACH, A. L., et DRUMMOND, J. C., *Chem. Ind. Rev.*, **18** : 37, 1940.

9. BARNETT, S. A., et BOURNE, G., *Quart. J. Micr. Sci.*, **83** : 259, 1942.
10. BARRON, E. S. G., MEIS, R. H. (de), et KLEMPERER, F., *J. Biol. Chem.*, **112** : 625, 1935-36.
11a. BARRON, E. S. G., BRUMM, H. J., et DICK, J. F., *J. Lab. Clin. Med.*, **23** : 1226, 1938.
b. BARTLETT, M. K., JONES, C. M., et RYAN, E. A., *New Engl. J. Med.*, **226** : 474, 1942.
12. BASU, N. M., et RAY, G. K., *Ind. J. Med. Res.*, **27** : 907, 1940.
13. BASU, N. M., et RAY, G. K., *Indian J. Med. Res.*, **27** : 917, 1940.
14. BEIGELBOCK, W., et BENDA, L., *Klin. Wscbr.*, **20** : 875, 1941.
15a. BELSER, W. B., HAUCK, H. M., et STORVICK, C. A., *J. Nutrition*, **17** : 513, 1939.
b. BERNARD, H., MERKLEN, F. P., et PÉQUIGNOT, *Paris Méd.*, **33** : 111, 1943.
16. BERRYMAN, G. H., *J. Nutrition*, **35** : 384, 1944.
17. BESSEY, O. A., *J.A.M.A.*, **3** : 1290, 1938.
18. BESSEY, O. A., *J. Biol. Chem.*, **126** : 771, 1938.
19a. BEZSSONOFF, E., et WOLOSZYN, *C. R. Acad. Sciences*, (Paris), **204** : 819, 1937.
b. BEZSSONOFF, E., DELIRE, et STOERR, E., *C. R. Acad. Sci.*, **196** : 2036, 1933.
20. BEZSSONOFF, E., et WOLOSZYN, *Acta Vitaminologica*, **1** : 8, 1938.
21. BEZSSONOFF, E., et WOLOSZYN, *C. R. Soc. Biol.*, **132** : 538, 1939.
22a. BEZSSONOFF, E., et WOLOSZYN, *Arch. Phys. Biol.*, **15** : 47, 1941.
b. BONHOMME, M., *Thèse*, Paris, 1939.
c. BOORSOOK, H. D., DANEUPORT, H. W., JEFFREYS, C. E. P., et WARNER, R. C., *J. Biol. Chem.*, **117** : 237, 1937.
23a. BOURNE, G., Vitamin C in cell. physiology, *J. Physiol.*, **99** : Proc. 9, 1941.
b. BRAESTRUP, P. W., et HAUSEN, P., *Ugeskr. F. Laeger*, **100** : 1324, 1938.
c. BRAESTRUP, P. W., *J. Nutrition*, **16** : 363, 1938.
24. BROCH, O. J., *Nord. Med.*, **1** : 525, 1939.
25. BROWN, A. P., et COLL, *J. Nutrition*, **25** : 411, 1943.
26. BROWN, E. J., et FENTON, F., *Food. Res.*, **7** : 218, 1942.
27. BRYAN, A. H., TURNER, D. F., HUENEMANN, R. L., et LOTWIN, G., *Amer. J. Med. Sci.*, **202** : 77, 1941.
28a. BUTLER, A. M., et CUSHMAN, M., *J. Clin. Investig.*, **19** : 459, 1940.
b. BICNELL, F., et PRESCOTT, F., The Vitamins in Medicine, *W. Heineman*, édit., Londres, 1946.
29. CACHERA, R., et COURTENAY, B., *Paris Méd.*, 250, 1942.
30. CHAKRABORTY, R. K., et ROY, A. M., *Indian J. Med. Res.*, **23** : 831, 1936.
31a. CHEN, K. C., YU, T. F., LIU, S. H., et CHU, H. I., *Chinese J. Physiol.*, **15** : 119, 1940.
b. CHINN, H., Thèse *North Western Univ.*, 1938.
32a. CHEVALLIER, A., et CHORON, Y., *C. R. Soc. Biol.*, **124** : 743, 1937.
b. CHINN, H., et FARMER, C. J., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, **41** : 561, 1939.
b. CHIRAY, M., LAVOLLAY, J., et MASCHAR, H., *Rev. du Foie*, **1** : 55, 1942.
33. CHU, F. T., et CHOW, B. F., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, **38** : 879, 1938.
b. CHEVILLARD, L., et HAMON, F., *C. R. Soc. Biol.*, **137** : 307, 1943.
34. CODVELLE, E., SIMONNET, H., et MORNARD, J., *Presse Médicale*, 1938.
35. COTTET, J., Le foie malade et la vitamine C., Ch. VIII, in LŒPER, M., Intoxications et carences alimentaires, *Masson et Cie*, Paris, 1939.
36. COX, E. G., et GOODWIN, T. H., *J. Chem. Soc.*, **2** : 769, 1936.
37. CRANDON, J. M., et LUND, C. C., *New England J. Med.*, **222** : 748, 1940.
38. CRANDON, J. H., LUND, C. C., et DILL, D. B., *New England J. Med.*, **223** : 353, 1940.
39. CRANE, M. M. et WOODS, P. W., *New England J. Med.*, **224** : 503, 1941.
40a. CROFT, J. D., et SNORF, L. D., *Am. J. Med. Sci.*, **198** : 403, 1939.
b. CROOK, E. M., et HOPKINS, F. G., *Biochem. J.*, **32** : 1356, 1938.
41. DAGULF, H., Ascorbinsaurestudien auf esunden und Tuberkulosekranken Akademische Abhandlung. Lund., (Suède), 1939.
42. DAGULF, H., *Klin. Wscbr.*, **18** : 669, 1939.
43. DALLDORF, G., *Am. J. dis. Child.*, **46** : 794, 1933.
44a. DALLDORF, G., *J. Mont Sinaï Hosp.*, **7** : 3, 1940.
b. DALLDORF, G., *J.A.M.A.*, **111** : 1376, 1938.
45a. DEMOLE, M., *Ztscbr. f. Vitaminforscb*, 1941.
b. DEENY, J., MURDOCK, E. T., et ROGAN, J. J., *Biochem. J.*, **36** : 271, 1942.

46. DENOYELLE, L., et SIRAND, E., *C. R. Soc. Biol.*, **129** : 655, 1938.
47. DESAIVE, P., Glandes endocrines et vitamine C., *Ass. Fr. pour Av. des Sciences, 63e Session*, Liége, 1939, p. 731.
48. DIFS, H., *Acta Med. Scand.*, Suppl. 110, 1940.
49. EEKELEN, M. (van), EMMERIE, A., JOSEPHY, B., et WOLFF, K., *Klin. Wscbr.*, **13** : 564, 1934.
50. EEKELEN, M. (van), EMMERIE, A., JOSEPHY, B., et WOLFF, K., *Klin. Wscbr.*, **13** : 564, 1934.
51. EEKELEN, M. (van), *Acta brevia Neerl.*, **5** : 165, 1935.
52. EEKELEN, M. (van), EMMERIE, A., et WOLFF, I. D., *Ztscbr f. Vitaminforscb.*, **6** : 150, 1937.
53a. EEKELEN, M. (van), et HEINEMANN, M., *J. Clin. Investig.*, **17** : 293, 1938.
b. EINHAUSER, M., *Zeitscbr. F. Ges. Exp. Pbysiol.*, **98** : 461, 1936.
54. ELMBY, A., et WARBURG, E., *Lancet*, (2), 1363, 1937.
55. EMMERIE, A., EEKELEN, M. (van), et WOLFF, L. D., *Ztscbr. f. Vitaminforscb.*, **6** : 2, 1937.
56. ENGELFRIED, J. J., *J. Lab. Clin. a. Med.*, **29** : 324, 1944.
57. ERICSON, E., *Acta Pædiat.*, **26** : 140, 1939.
58. EULER, H. (von), et KLUSSMANN, E., *Ztscbr. f. pbysiol Cbem.*, **219** : 215, 1933.
59. *Sv. Vet. Akad. Arcb. f. Kemi*, **11b** : 1933.
60. EVERSON, G. J., et DANIELLS, A. L., *J. Nutrition*, **12** : 15, 1936.
61a. FALKE, *Klin. Wscbr.* **18** : 818 et 842, 1939.
b. FARMER, C. J., ABT, A. F., et CHINN, H., *Quart. Bull. Northb. Western Univ. Med. Scbool*, **14** : 114, 1940.
62a. FARMER, C. J., *Fed. Proc.*, **3** : 179, 1944.
b. FAULKNER, J. M., et TAYLOR, F. H. L., *J. Clin Investig.*, **17** : 69, 1938.
63a. FOX, F. W., DANGERFIELD, L. F., GOTTLICH, S. F., et JOKL, E., *Brit. Med. J.* (2), 143, 1940.
b. FINKE, M. C., et LANDQVIST, V. L., *J. Nutrition*, **23** : 483, 1942.
64. FOX, F. W., et DANGERFIELD, L. F., *Proc. Transvaal Mine Med. Officers Assoc.*, **19** : 249, 1940.
65. FOX, F. W., *Brit. Med. J.*, (1), 311, 1941.
66. FRIEDMAN, G. J., SHERRY, S., et RALLI, E. P., *J. Clin. Investig.*, **19** : 685, 1940.
67. GAUDER, J., et NIEDERBERGER, W., *Münchcn. Med. Wscbr.*, **34** : 1386, 1936.
68. GIRI, K. V., et KRISHNAMURTHY, *Nature*, **146** : 99, 1940.
69. GIROUD, A., LEBLOND, C. P., RATSIMAMANGA, R., et RABINOWICZ, *C. R. Soc. Biol.* **120** : 414, 1935.
70a. GIROUD, A., et LEBLOND, C. P., L'acide ascorbique dans les tissus et sa détection, *Hermann et Cie*, Paris, 1936.
b. GIROUD, A., LEBLOND, C. P., RATSIMAMANGA, R., et GERO, E., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **20** : 1079, 1938.
71. GIROUD, A., et GERO, E., *C. R. Soc. Biol.*, **131** : 494, 1939.
72. GIROUD, A., et GERO, E., *Bull. Soc. Cbem. Biol.*, **21** : 1021, 1939.
73. GIROUD, A., et RATSIMAMANGA, A. R., Acide ascorbique, Vitamine C, *Hermann et Cie*, Paris, 1942.
74a. GOLDSMITH, G. A., et ELLINGER, G. F., *Arcb. Int. Med.*, **63** : 531, 1939.
b. GOHR, H., et THICKÖTTER, B., *Vit. u. Horm.*, **3** : 196, 1942.
75a. GOTH, A., *Zeitscbr. f. Vitaminforscb.*, **10** : 15, 1940.
b. GOULD, B. S., et SCHWACHMAN, H., *J. Biol. Cbem.*, **151** : 439, 1943.
76. GOUNELLE, H., RAOUL, Y., VALLETTE, A., et MARCHE, J., *C. R. Soc. Biol.*, **137** : 607, 1943.
77. GOUNELLE, H., et MARCHE, J., *C. R. Soc. Biol.*, **137** : 735, 1943.
78. GOUNELLE, H., et VALLETTE, A., *C. R. Soc. Biol.*, **138** : 740, 1944.
79. GOUNELLE, H. et VALLETTE, A., *Presse Méd.*, **53** : 491, 1945.
80. GOUNELLE, H., VALLETTE, A., RAOUL, Y., et MARCHE, J., *Sem. Hôp. Paris*, **21** : 1212, 1945.
81. GOTHLIN, G. F., *J. Lab. a. Clin. Med.*, **18** : 484, 1933.
82. GULIA, B. C., et SEN GUPTA, P. N., *Nature*, **141** : 974, 1938.
83. HAMEL, P., *Klin. Wscbr.*, **16** : 1105, 1937.
84. HARRER, G. G., et KING, C. G., *J. Biol. Cbem.*, **138** : 111, 1941.
85a. HARRIS, L. J., et RAY, S. N., *Biocbem. J.*, **26** : 580, 1933.
b. HARRIS, L. J., ABBASY, M. A., YUDKIN, J., et KELLY, S., *Lancet*, (1), 1488, 1936.

86a. HARRIS, L. J., et RAY, S., *Lancet*, (**1**), 71, 1935.
b. HARRIS, L. J., et ABBASY, M. R., *Lancet*, (**2**), 1429, 1937.
87a. HARRIS, L. J., *Lancet*, (**2**), 259, 1940.
b. HARRIS, L. J., *Lancet*, (**1**), 515, 1943.
c. HARRIS, L. J., *ibid.*, (**1**), 616, 1942.
88. HARRIS, L. V., MAPSON, L. W., et WANG, Y. L., *Biochem. J.*, **36** : 183, 1942.
89a. HARRIS, L. J., et OLLIVER, M., *Biochem. J.*, **36** : 155, 1942.
b. HARRIS, L. J., et OLLIVER, M., *Lancet*, (**1**), 454, 1943.
90a. HARTZELL, J. B., WINFIELD, J. M., et IRVIN, J. L., *J.A.M.A.*, **116** : 669, 1941.
b. HARRISON, *Skand. Arch. Physiol.*, **46** : 241, 1925.
91. HAUTGARTNER, J., et GORDONOFF, T., *Ztschr. f. Vitaminforsch.*, **12** : 226, 1942.
92. HAWKEY, E. E., STEPHENS, D. J., et ANDERSON, G., *J. Nutrition*, **11** : 135, 1936.
93. HAWLEY, E. E., FRAZER, J. P., BUTTON, L. L., et STEPHENS, D. J., *J. Nutrition*, **12** : 215, 1936.
94. HAWLEY, E. E., et STEPHENS, D. J., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, **34** : 854, 1936.
95. HAWORTH, W. N., *J. Soc. Chem. Ind.*, **52** : 482, 1933.
96. HAWORTH, W. N., et SZENT-GYORGYI, A., *Nature*, (Lond.), **131** : 23, 1933.
97. HEINEMAN, M., *J. Clin. Investig.*, **17** : 67, 1938.
98. HEINEMAN, M., *J. Clin. Investig.*, **17** : 751, 1938.
99. HEINEMAN, M., *J. Clin. Investig.*, **20** : 39, 1941.
100. HERBERT, R. W., PERCIVAL, E. G. V., REYNOLDS, R. J. W., SMITH, F., et HIRST, E. L., *J. Soc. Chem. Ind.*, **52** : 221 et 481, 1933.
101a. HINES, H. M., LAZERE, B., THOMSON, S. D., et CRETZMEYER, C. H., *J. Nutrition*, **27** : 303, 1944.
b. HÖJER, *Skand. Arch. Physiol.*, **47** : 242, 1925.
c. HÖJER, *Biochem. J.*, **222** : 1383, 1937.
102. HOLMES, F. E., CULLEN, G. E., et NELSON, W. E., *J. Pediat.*, **18** : 300, 1941.
103a. HOLMES, H. N., *South Med. Surg.*, **105** : 393, 1943.
b. HOPKINS, F. G., et MORGAN, E. J., *Biochem. J.*, **30** : 1446, 1936.
104. INGALLS, T. H., *New England J. Med.*, **218** : 872, 1938.
105a. INGALLS, T. H., *J. Pediat.*, **14** : 593, 1939.
b. INGALLS, T. H., *ibid.*, **10** : 577, 1937.
c. ISHIBASHI, J., *Acta Pædiat. Japan.*, **43** : 187, 1937.
106. JETZLER, A., et KAPP, H., *Helv. Med. Acta*, **3** : 657, 1936.
107a. JETZLER, A., et KAPP, H., *Zeitsch. f. Klin. Med.*, **130** : 178, 1936.
b. JOHNSON, S. W., et ZILVA, S. S., *Biochem. J.*, **28** : 1393, 1934.
108. JOSH, B., *Ann. Biochem. Exp. Med.*, **2** : 221, 1942.
109. KAJDI, L., LIGHT, J., et KAJDI, C., *J. Pediat.*, **15** : 197, 1939.
110. KALK, H., et BRUHL, W., *Deutsch. Med. Wschr.*, **68** : 209, 1942.
111. KARRER, P., SCHOOF, K., et ZENENDER, F., *Helv. Chim. Acta*, **16** : 1161, 1933.
112. KASSAN, R. J., et ROE, J. H., *Med. Ann. D. C.*, **9** : 1940, 426.
113. KASTLIN, G. J., et SCHLESINGER, C. R., *Am. J. Path.*, **10** : 663, 1940.
114. KASTLIN, G. J., et SCHLESINGER, C. R., *ibid.*, **10** : 882, 1940.
115. KEITH, J. D., et HICKMANS, E. M., *Arch. Dis. Child.*, **74** : 125, 1938.
116a. KELLIE, A. E., et ZILVA, S. S., *Biochem. J.*, **33** : 153, 1939.
b. KENDALL, A. I., et CHINN, H., *J. Infect. Dis.*, **62** : 330, 1938.
117. KING, C. G., et MEUTEN, M. L., *J. Nutrition*, **10** : 129 et 140, 1935.
118. KING, C. G., *Physiol. Rev.*, **16** : 238, 1936.
119. KING, C. G., *J.A.M.A.*, **107** : 1135, 1936.
120. KING, C. G., *J.A.M.A.*, **111** : 1098, 1938.
121. KLODT, W., et STIEB, B., *Arch. Exp. Path. und Pharmak.*, **188** : 21, 1938.
122a. KUETHER, C. A., TELFORD, I. R., et ROE, J. H., *J. Nutrition*, **28** : 347, 1944.
b. KUHLMANN, D., Rec. Trav. Inst. nat. Hyg., I, vol. 1, 254, 1944, *Masson*, édit., Paris.
c. KUETHER, C. A., et ROE, H., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, **47** : 487, 1941.
123. KYHOS, E. D., SEVRINGHAUS, E. L., et HAGEDORN, D., *Arch. Int. Med.*, **75** : 407, 1945.
124. LAN, Th., et SEALOCK, R. R., *J. Biol. Chem.*, **155** : 483, 1944.
125. LEBLOND, C. P., *C. R. Soc. Biol.*, **127** : 208, 1938.
126. LEESON, H. J., et coll., *Canad. J.M.A.*, **53** : 341, 1945.
127a. LESNE, E., et RICHET, Ch., *Bul. Acad. Med.*, **124** : 273, 1940.
b. LEY, *Arch. f. Gynäkologie*, **164** : 408, 1937.
c. LEY, *Klin. Wchnschr.*, **16** : 1425, 1937.

128. LOEPER, M., COLLET, J., et ESCALIER, Mlle J., *C. R. Soc. Biol.*, **125** : 502, 1937.
129. LONGENECKER, H. E., FRICKE, H. H., et KING, C. G., *J. Biol. Chem.*, **135** : 497, 1940.
130. LUDDEN, J. B., FLEXNER, J., et WRIGHT, I. S., *Amer. J. Dig. Dis.*, **8** : 249, 1941.
131. LUND, H., *Klin. Wschr.*, **16** : 1085, 1937.
132. LUND, C. C., *New England Med. J.*, **221** : 123, 1939.
133. LUND, C. C., et GRANDON, J. H., *J.A.M.A.*, **116** : 663, 1941.
134. LUTHI, H., *Ztschr. f. Vitaminforsch*, 1941.
135. MAGNUSSON, A. E., et OSTERBERG, A. E., *Proc. Staff. Meetings Mayo Clin.*, **13** : 700, 1938.
136a. MAPSON, L. W., et MAWSON, C. A., *Nature*, (Pond.), **151** : 222, 1943.
b. MARTINI, et BONSIGNORE, *Biochem. Zeitschr.*, **273** : 170, 1934.
137a. MENKIN, V., WOLBACH, S. B., et MEUKIN, M. F., *Am. J. Path. a. Lab.*, **10** : 569, 1934.
b. MEUNIER, G., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **19** : 84, 1937.
138a. MEYER, F. L., et HATHAWAY, N. L., *J. Nutrition*, **28** : 93, 1944.
b. MEYER, F. L., et ROBINSON, P., *Ann. Pædiat.*, **152** : 283, 1939.
139. MILHORAT, A. T., BARTELS, W. E., et TOSCANI, V., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, **45** : 394, 1940.
140. MILHORAT, A. T., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, **45** : 397, 1940.
141. MCMILLAN, R. B., et INGLIS, J. C., *Brit. Med. J.*, (2), 233, 1944.
142. MINNICH, V., WRIGHT, S. T., MOORE, C. V., et SPIESS, T. D., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, **45** : 441, 1940.
143. NEUWEILER, W., *Zeitschr. f. Vitaminforsch.*, **7** : 128, 1938.
144. NEUWEILER, W., *Klin. Wschr.*, **22** : 769, 1939.
145a. NEWBOLD, H. L., *J. of Allergy.*, **15** : 385, 1944.
b. NICHOLSON, J., et CHARNOCK, F. W., *J. Clin. Investig.*, **21** : 505, 1942.
146a. PEMBERTON, J., *Brit. Med. J.*, (2), 217, 1940.
b. PENETTI, G., et RITTIS, F. di, *Rif. Med.*, **55** : 1383, 1939.
147. PENNEY, J. R., et ZILVA, S. S., *Biochem. J.*, **39** : 393, 1945.
148. PIJOAN, M., et SEDLACEK, B., *Am. Rev. of Tub.*, **48** : 342, 1943.
149. PIJOAN, M., et LOZNER, E., *New England J. Med.*, **231** : 14, 1944.
150. PIJOAN, M., et LOZNER, E., *John's Hopkin's Hosp. Bull.*, **75** : 303, 1944.
151a. PILLAY, A. P., *Indian Med. Gaz.*, **75** : 91, 1940.
b. PORTNOY, B., et WILKINSON, S. F., *Brit. Med. J.*, (1), 554, 1938.
152a. POTTIER, A. G., Étude comparative des taux sanguins et urinaires de vitamine C au cours des épreuves de saturation, *Thèse*, Paris, 1942.
b. PRUNTY, F. T. G., et VASS, C. C. N., *Biochem. J.*, **37** : 623, 1943.
c. PRUNTY, F. T. G., et VASS, C. C. N., *ibid.*, **37** : 506, 1943.
153. RICHTER, D., et CROFT, P. G., *Lancet*, (1), 802, 1943.
154. RALLI, E. P., FRIEDMAN, G. J., et KASLOW, M., *Proc. Soc. Exp. Biol. a..Med*, **36** : 52, 1937.
155. RALLI, E. P., FRIEDMAN, G. J., et RUBIN, S. H., *J. Clin. Investig.*, **17** : 765, 1938.
156. RALLI, E. P., FRIEDMANN, G. J., et SHERRY, S., *J. Clin. Investig.*, **18** : 705, 1939.
157a. RALLI, E. P., et SHERRY, S., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, **43** : 669, 1940.
b. RALLI, E. P., et SHERRY, S., *Medicine*, **20** : 251, 1941.
158. RAOUL, Y., GOUNELLE, H., VINET, Mlle A., et VALLETTE, A., *C. R. Soc. Biol.*, **135** : 1543, 1941.
159. RATSIMAMANGA, A. R., Recherches sur le rôle de l'acide ascorbique, en particulier au cours du travail, Thèse Science, Paris, 1939, *Chantenay Paris*, édit.
160. REICHSTEIN, T., GRUSSNER, A., et OPPENAUER, R., *Helv. Chim. Acta.*, **16** : 1019, 1933.
161. REICHSTEIN, T., SCHWARTZ, L., et GRUSSNER, A., *Helv. Chim. Acta*, **18** : 353, 1935.
162. RIETSCHEL, H., *Münch. Med. Wschr.*, **86** : 811, 1939.
163. RIETSCHEL, H., et MENSCHING, J., *Klin. Wschr.*, **18** : 273, 1939.
164a. RINEHART, J. F., et GREENBERG, L. D., *Ann. Int. Med.*, **17** : 672, 1942.
b. ROE, J. H., et HALL, J. M., *J. Biol. Chem.*, **128** : 329, 1939.
c. ROE, J. H., et KUETHER, C. A., *J. Biol. Chem.*, **147** : 399, 1943.
165. ROHMER, P., BEZSSONOFF, N., et STOERR, E., *Le Nourrisson*, **22** : 286, 1934.
166. ROHMER, P., BEZSSONOFF, N., STOERR, E., et PERIER, J., *C. R. Soc. Biol.*, **118** : 1090, 1935.

167. ROHMER, P., et BEZSSONOFF, N., *C. R. Biol.*, **118** : 1098, 1935.
168. ROHMER, P., BEZSSONOFF, N., et STOERR, E., *C. R. Soc. Biol.*, **121** : 588, 1936.
169. ROHMER, P., BEZSSONOFF, N., et STOERR, E., *ibid.*, **121** : 988, 1936.
170. ROHMER, P., et BEZSSONOFF, E., *Presse Médicale*, 1287, 1941.
171. ROSENFELD., B., *J. Biol. Chem.*, **150** : 281, 1943.
172. ROTTER, H., *Wiener Klin. Wschr.*, **51** : 205, 1938.
173. SAMUEL, L. T., RITZ, N. D., et POYET, E. B., *J. Pharm. Exp. Thérap.*, **68** : 465, 1940.
174. SCARBOROUGH, H., *Lancet*, (2), 644, 1940.
175. SCHEUNERT, A., et RESCHKE, J., *Vitamine und Hormone*, **1** : 195, 1941.
176. SCHNEIDER, E., et WIDMAN, E., *Klin. Wschr.*, **14** : 1454, 1935.
177a. SCHULTZE, M. Q., HARRER, C. J., et KING, C. G., *J. Biol. Chem.*, **131** : 5, 1939.
b. SCHULTZE, M. O., STOTZ, C. J., et KING, C. G., *ibid.*, **122** : 395, 1938.
178. SCHULTZER, P., et OVE GRUS, *Acta Med. Scand.*, **85** : 563, 1935.
179. SCHULTZER, P., *Acta Med. Scand.*, **88** : 317, 1936.
180. SCHULTZER, P., *Biochem. J.*, **31** : 1934, 1937.
181a. SEBESTA, V., SMITH, R. M., FERLAND, A. T., et MARBLE, A., *New England. J. Med.*, **220** : 56, 1939.
b. SECHER, K., *Acta Med. Scand.*, **110** : 255, 1942.
182. SELKURT, E. E., TALBOT, L. J., et HOUCK, C. R., *Amer. J. Physiol.*, **140** : 260, 1943.
183. SENDROY, J., et MILLER, BKFK., *J. Clin. Investig.*, **18** : 135, 1939.
184. SHERRY, S., et FRIEDMANN, G. J., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, **42** : 707, 1939.
185. SHERRY, S., FRIEDMAN, G. J., PALEY, K., BERKMAN, J., et RALLI, E. P., *Am. J. Physiol.*, **130** : 276, 1940.
186. SIMOLA, P. E., et BRUNINS, E., *Biochem. Ztschr.*, **258** : 228, 1933.
187. SLOAN, R. A., *J. Lab. Clin. a. Med.*, **23** : 1015, 1938.
188. SPELLBERG, M. A., et KEETON, R. W., *Arch. Int. Med.*, **63** : 1095, 1939
189. SPRUYT, et DONATH., *Arch. Neerl. Physiol.*, **22** : 582, 1937.
190a. STEPP, W., et SCHRŒDER, H., *Klin. Wschr.*, **18** : 414, 1939.
b. STEPP, W., et SCHRŒDER, H., *ibid.*, **14** : 147, 1935.
191a. STOERR, E., *Rev. f. Pediat.*, **12** : 427, 1936.
b. STORVICK, C. A., et HAUCK, M. H., *J. Nutrition*, **23** : 111, 1942.
192. SUTTON, T. S., KAESER, H. E., et HANSARD, S. L., *J. Biol. Chem.*, **144** : 183, 1942.
193. SVIRBELY, J. L., et SZENT-GYORGYI, A., *Biochem. J.*, **26** : 865, 1932.
194. SWEARY, H. C., CLANCY, C. L., RADFORD, M. H., et HUNTER, V., *J.A.M.A.*, **116** : 469, 1941.
195. SZENT-GYORGYI, A., *Biochem. J.*, **22** : 1387. 1928.
196. SZENT-GYORGYI, A., *Nature*, (Lond.), **129** : 143, 576 et 690, 1932.
197. SZENT-GYORGYI, A., *Biochem. J.*, **24** : 865, 1932.
198. SZENT-GYORGYI, A., *Biochem. J.*, **23** : 1014. 1934.
199. SZENT-GYORGYI, A., *Deutsch. Med. Wschr.*, **60** : 556, 1934.
200. SZENT-GYORGYI, A., *ibid.*, **63** : 1789, 1937.
201. SZENT-GYORGYI, A., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **20** : 846, 1938.
202. SZENT-GYORGYI, A., *ibid.*, **20** : 749, 1938
203. TAUBER, et KLEINER, *J. Biol. Chem.*, **110** : 211, 1935.
204. TAYLOR, F., CHASE, D., et FAULKNER, J., *Biochem. J.*, **30** : 1119, 1935.
205. THYSELL, T., *Acta Pediat.*, **26** : 48, 1939.
206. TILLMANS, HIRSCH, et JACKISCH, *Ztschr. f. Unt. Lebensm.*, **63** : 1 et 241, 1932.
207. TISLOWITZ, R., *C. R. Soc. Biol.*, **121** : 916, 1935.
208. TODHUNTER, E. N., et FATZER, A. S., *J. Nutrition*, **19** : 121, 1940.
209a. TODHUNTER, E. N., ROBBINS, R. C., IVEY, G., et BREWER, W., *J. Nutrition*, **19** : 113, 1940.
b. TODHUNTER, E. N., ROBBINS, R. C., et MCINTOSH, J. A., *J. Nutrition*, **23** : 309, 1942.
210. TONUTTI, E., *Ztschr. Klin. Med.*, **132** : 443, 1937.
211. TONUTTI, E., et MATZNER, K. H., *Klin. Wschr.*, **17** : 63, 1938.
212a. TONUTTI, E., *Ztschr. f. Vitaminforsch.*, **9** : 349, 1939.
b. TOURNAY, A., CHEVILLARD, L., et HAMON, F., *C. R. Soc. Biol.*, **137** : 369, 1943.
213. VAUTHEY, M., *Lancet*, **1** : 695, 1939.
214. VINET, Mlle A., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **23** : 354, 1941.

215. WACHHOLDER, K., et UHLENBROOK, *Pfluger's Arch.*, **236** : 20, 1935.
216. WACHHOLDER, K., PODESTA, et BRUSS., *ibid.*, **238** : 615, 1937.
217. WACHHOLDER, K., et HAMEL, *Klin. Wscbr.*, **2** : 1740, 1937.
218. WACHHOLDER, K., *Arch. f. d. Ges. Physiol.*, **241** : 370, 1938.
219. WACHHOLDER, K., *Pfluger's Arch.*, **241** : 390, 1938.
220. WACHHOLDER, K., *Klin. Wscbr.*, **17** : 5, 1938.
221. WACHHOLDER, K., BANKE, J., et PODESTA, H. H., *Arch. f. d. Ges. Physiol.*, **24** : 495, 1939.
222. WALLACE, D. H., et ADLER TANZ, P., *Glasgow Med. J.*, **24** : 55, 1944.
223. WAUGH, W. A., et KING, C. G., *Science*, **76** : 630, 1932.
224. WAUGH, W. A., et KING, C. G., *J. Biol. Chem.*, **97** : 325, 1932.
225. WEISBERGER, D., YOUNG, A. P., et MORSE, F. W. Jr., *J. Dent. Res.*, **17** : 101, 1938.
226. WERSCH, H. J. (van), *Acta Brevia Neerl.*, **6** : 107, 1936.
227. WIDENBAUER, F., *Kinderbeilk.*, **146** : 297, 1936.
228a. WIDENBAUER, F., *Klin. Wscbr.*, **16** : 600, 1937.
b. WIDENBAUER, F., et SCHNEIDER, E., *ibid.*, **17** : 1694, 1938.
229a. WIEBEL, H., *Deutscb. Med. Wscbr.*, **65** : 60, 1939.
b. WILDER, R. M., et WILBUR, D. L., *Arch. Int. Med.*, **59** : 512, 1937.
230. WOLBACH., S. B., et HOWE, P. E., *Arch. Path. a. Lab.*, **1** : 1, 1926.
231. WOLBACH, S. B., *Amer. J. Path. a. Lab.*, **9** : 689, 1933.
232a. WOLBACH, S. B., *J.A.M.A.*, **108** : 7, 1937.
b. WOLFF, K., BANNING, et EEKELEN, M. (van), *Bull. Hyg. Soc. Nations*, **5** : 617, 1936.
233. WORTIS, H., LEIBMANN, J., et WORTIS, E., *J.A.M.A.*, **110** : 1896, 1938.
234. WRIGHT, I., *Am. J. Med. Sci.*, **192** : 719, 1936.
235. WRIGHT, I. S., LIUENFELD, A., et MCLENATHEN, *Arch. Int. Med.*, **60** : 264, 1937.
236a. WRIGHT, I. S., *Am. Int. Med.*, **12** : 516, 1938.
b. WRIGHT, I. S., et LUDDEN, T. B., *Med. Clinics. North Amer.*, **24** : 743, 1940.
237. WRIGHT, I. S., et MCLENATHAN, E., *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, **38** : 35, 1938.
238. WURMSER, et de LOUREIRO, *J. de Chim. Phys.*, **31** : 419, 1934.
239a. YOUMANS, J. B., CORLETTE, M. B., AKEROYD. J. H., et FRANK, H., *Am. J. Med. Sci.*, **191** : 319, 1936.
b. YOUMANN, J. B., CHEVALLIER, A., et KUHLMANN, D., Étude sur l'état de nutrition de la population de Marseille, *Imprimerie Saint-Léon*, Marseille, 1943.
c. YOUNG, R. M., et RETTGER, *J. Bact.*, **46** : 351, 1943.
d. YOUNG, R. M., et JAMES, L. K., *ibid.*, **44** : 75, 1942.
240. ZILVA, S. S., *Biochem. J.*, **23** : 1199, 1929.
241. ZILVA, S. S., *ibid.*, **29** : 100, 1935.

REVUE PHARMACEUTIQUE

ÉTUDE SUR LES MATIÈRES PYROGÉNIQUES EN RELATION AVEC LES SOLUTÉS INJECTABLES[1]

par

J.-Ulysse DEMERS

docteur en Pharmacie
professeur et directeur des études
École de pharmacie
Université Laval, Québec, Canada

Historique et bibliographie

Parmi les nombreux problèmes qui se posent au pharmacien, celui de la préparation des solutés injectables dépourvus de substances pyrogéniques n'est pas le moindre.

Depuis nombre d'années, cette question fait l'objet constant d'études nombreuses, de recherches, de discussions, de controverses même. Cependant, malgré toutes les améliorations apportées, on est loin de

1. Présentée au premier Congrès pan-américain de Pharmacie, du 1er au 8 décembre 1948, La Havane, République de Cuba.

connaître tous les secrets des substances pyrogéniques. Si, d'une part, on connaît assez bien la gravité des réactions physiologiques que produisent ces substances, lorsqu'elles sont injectées dans l'organisme, d'autre part, on est bien peu renseigné sur leur nature même.

Il me paraît important de faire d'abord l'histoire chronologique des études parues en cette matière, ce qui constitue en même temps, à mon humble avis, une précieuse bibliographie documentaire, et, ensuite, de faire une étude sur les recherches opérées en cette matière et sur celles qui restent à faire.

Stass (1), en 1886, qui avait constaté l'insuffisance de la distillation ordinaire, fut le premier à formuler des critiques n'envisageant que la pureté chimique de l'eau distillée et il avait indiqué un mode spécial de préparation pour l'eau distillée.

Vers le même temps, Girling (2), indique une méthode pour la préparation et la stérilisation des solutions, méthode qui consiste à purifier l'eau en la distillant avec de l'hydroxyde et du permanganate de potassium.

En 1893, Centanni (3), publie une dissertation sur l'immunisation spécifique des éléments des tissus ; dans cette publication, il est question des travaux qu'il a faits pour caractériser l'effet des substances pyrogéniques des bactéries.

En 1905, Richard et Wellis (1), avaient énoncé les difficultés rencontrées pour obtenir de l'eau distillée absolument pure.

Jusqu'à cette époque, les réactions thermiques, fréquentes après les injections de solutions physiologiques, étaient généralement attribuées, soit au chlorure de sodium, soit à la concentration de la solution ; et on donnait le nom de fièvre chlorurée ou fièvre saline à cette élévation de température parfois assez considérable.

Erlich (1), vers 1911, constata qu'il se produisait, à la suite d'injections de salvarsan, des réactions provoquant de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée, et il attribua ces réactions, pour une bonne part, au sérum physiologique employé.

Wechselmann (4), médecin allemand, établit que les réactions étaient dues, non pas au chlorure de sodium, mais bien à des impuretés de l'eau distillée et spécialement aux matières organiques provenant des

bactéries contenues dans l'eau et qui se multiplient au cours de la distillation et de la conservation. Ces bactéries sont détruites pendant la stérilisation subséquente, mais les cadavres bactériens demeurent dans la solution. Wechselmann en est venu à la conclusion qu'il ne faut employer, pour la préparation des sérums artificiels, que de l'eau distillée le jour même et immédiatement stérilisée.

Hort et Penfold (1911), ont confirmé l'opinion de Wechselmann au cours de leurs recherches sur :

a) les dangers des injections salines (5) ;

b) la relation qui existe entre la fièvre produite par des injections de salvarsan et d'autres substances qui produisent également de la fièvre (6) ;

c) les micro-organismes et leur relation avec la fièvre (7).

A la même époque, McIntosh et ses associés (8) ont attribué à l'eau distillée, plutôt qu'au chlorure de sodium, la fièvre résultant de l'injection des premiers solutés arsenicaux.

Yakimoff (1) démontra de plus que les bactéries mortes n'ont plus le pouvoir de provoquer des affections morbides, mais que les substances toxiques provenant de ces bactéries et diffusées dans la solution peuvent produire des réactions physiologiques accentuées.

Vers le même temps (1911), Freund (9) publie les résultats de ses recherches sur la fièvre produite par le chlorure de sodium.

Bock (10), en 1912, publie un article sur les réactions thermiques dues à des injections intraveineuses.

Wideroë (11), la même année, fait des recherches sur la genèse de l'hyperthermie.

Nobel (12), vers 1912, a obtenu par dialyse d'une culture de bacille de la typhoïde, une substance pyrogénique ressemblant à une autre substance pyrogénique isolée de la même façon à partir d'une culture de colibacille. Comme ces deux substances, isolées par dialyse, contiennent de l'azote sans donner la réaction du biuret, Nobel considère que ces poisons pyrogéniques se comportent comme des produits de décomposition des protéines.

Yamakami (13) publie, en 1920, ses travaux relatifs à la fièvre.

La même année, Stokes et Busman (14) écrivent un article sur certaines causes des réactions dues aux injections intraveineuses.

Penfold et Robertson (15), en 1922, publient les résultats de leurs travaux sur les réactions thermiques de l'eau.

William et Swett (16) (1922) font une étude sur l'eau distillée employée en injection intraveineuse.

Florence B. Seibert (17), en 1923, en faisant à des lapins des injections intraveineuses de certaines eaux distillées, constata une élévation de température et elle conclut que cette réaction est due à la présence de substances pyrogéniques filtrables produites par une espèce particulière de bactéries. Elle a donné le nom de *pyrogène* à ces substances produisant de la fièvre.

Seibert et Mendel (18) (1924) font le rapport de leurs recherches sur les variations de la température chez les lapins.

Seibert (19), en 1924, publie ses recherches sur des substances qu'elle a trouvées dans l'eau distillée et qui produisent de la fièvre.

Seibert et Mendel (20) (1924) publient leurs travaux sur les réactions thermiques produites par les protéines.

Vers 1924, Seibert et Wells (21) ont constaté que l'eau de l'aqueduc donnée en injection intraveineuse produit toujours de la fièvre chez les lapins et qu'il en est de même pour l'eau distillée dans 50 p. 100 des cas ; ils ont constaté, de plus, que cette élévation de température est due à un produit d'origine bactérienne particulière qui contamine l'eau. Les auteurs ont préparé des concentrés d'eau pyrogénique et ils ont trouvé que ces concentrés ne contenaient pas d'acide aminé ni d'azote. Ceci nous porte à croire que les substances pyrogéniques ne sont pas toutes de même nature, puisque celles qui ont été isolées par Nobel (12) contenaient de l'azote.

Seibert (22), en 1925, a démontré que les substances pyrogéniques de la plupart des eaux distillées sont solubles, filtrables et d'origine bactérienne. En solution neutre, la chaleur les détruit lentement ; mais en solution chaude, acide ou alcaline, elles sont détruites très rapidement. Contrairement à ce qu'elle avait trouvé antérieurement (21), elle admet que les eaux pyrogéniques contiennent de l'azote.

Bourn et Seibert (23) (1925), dans leurs recherches bactériologiques, ont constaté que les bactéries trouvées dans l'eau distillée et qui produisent des substances pyrogéniques capables de donner des réactions thermiques et des chocs parfois mortels sont caractérisées par la production d'acide dans le lait et par leur inaptitude à liquéfier la gélatine. Ces bactéries ressembleraient à celles du groupe du colibacille, mais elles ne produisent pas de gaz en milieu sucré et il n'y a pas formation d'indol.

Seibert (21, 22, 23 et 24) a prouvé que les substances pyrogéniques sont d'origine bactérienne. C'est à Seibert que revient l'honneur d'avoir introduit la méthode d'essai sur des lapins afin de déterminer la présence des matières pyrogéniques dans les liquides. Sa méthode, à quelques modifications près, fut adoptée par la Pharmacopée américaine. C'est grâce à l'important travail de Seibert, écrit Co Tui, que la plupart des méthodes pharmaceutiques actuelles, relatives à la médication intraveineuse, ont pu être réalisées.

Seibert (24) (1927) publie un autre article relatif aux substances qui causent des réactions fébriles par injections intraveineuses.

Titus et Dodds (25), en 1927, publient un article sur les causes et la prévention des réactions qui suivent les injections intraveineuses des solutions de dextrose.

En 1930, Carter (26) propose un essai chimique pour le contrôle des substances pyrogéniques de l'eau distillée pour les injections intraveineuses.

Rademaker (27), en 1930, et plus tard en 1933 (28), publia ses recherches sur la cause et l'élimination des réactions après les injections intraveineuses.

Thompson (29), en 1933, publie ses recherches sur la préparation des solutions de dextrose et de chlorure de sodium et suggère des appareils pour les injections sous-cutanées et intraveineuses.

Elser et Stillman (30), en 1933, donnent les résultats de leur étude sur l'eau tri-distillée.

Banks (31) (1934) étudie les réactions thermiques qui suivent les injections intraveineuses.

Walter (33), en 1936, résume ses travaux sur la préparation des solutions intraveineuses qui ne présenteraient aucun danger.

Co Tui, Schrift, McCloskey et Yate (34) (1937) ont constaté que les substances pyrogéniques passent à travers les filtres Berkefeld mais qu'elles sont retenues par deux filtres à sérum n° 3 de Seitz et par la membrane filtrante de Zsigmondy de 200 à 300 secondes. Ils ont, de plus, émis l'opinion que ces substances sont apparemment absorbables. L'inuline se comporte tout comme les liquides reconnus comme étant pyrogéniques. L'inuline produit de la fièvre chez l'homme et chez le chien.

Les mêmes auteurs (35 et 36) (1937) ont trouvé que la grosseur des particules des substances pyrogéniques serait comprise entre 50 et 1,000 millimicrons. Ils suggèrent une nouvelle méthode pour préparer les solutions intraveineuses ; cette méthode consiste principalement à éliminer les substances pyrogéniques par filtration sur un corps adsorbant.

Forssman (37), en 1937, publie un article relatif à la thérapie spécifique.

Co Tui, Benaglia, Ruggiero et Yate (38) (1939) font une étude des principes thermogéniques dans le vaccin de la typhoïde.

Co Tui, Schrift et Ruggiero (39) ont étudié, en 1939, les substances pyrogéniques provenant des bactéries dans la gomme acacia.

En 1940, Co Tui et Schrift (40) ont trouvé que les substances pyrogéniques sont produites par les bactéries.

La même année, Lees et Levy (41) décrivent une méthode pour éliminer les substances pyrogéniques de l'eau.

La même année encore (1940), Gray, Wieczorowski, Culmer et Adkison (42) ont constaté que l'urine humaine contenait de petites quantités de substances pyrogéniques. Ces substances sont adsorbables par l'acide benzoïque.

Walter (43), en 1940, étudie la relation entre les réactions fébriles et les solutions intraveineuses préparées convenablement.

Morgan, en 1940 et en 1941 (45), a préparé, à partir de l'*Eberthella typhosa*, une substance antigénique mortelle en petites quantités pour les lapins et les souris et qui, à doses encore plus faibles, produisait de la leucopénie et de la fièvre chez les lapins et seulement de la leucopénie chez les cobayes, les rats et les souris. Selon l'auteur, cette substance n'est pas une protéine mais elle contient du phosphore et de l'azote dont

$^1/_{7^e}$ est de l'azote aminé. Après hydrolyse, elle donne une proportion plus forte d'azote aminé et un sucre réducteur. Cet antigène résiste à la chaleur.

Un cas particulier, rapporté par Centanni en 1940, (46) révèle qu'une certaine substance pyrogénique pure était active à une dose inférieure à 10-15 et, par conséquent, aussi active que les hormones.

Parocha, Malik et Paul (47), en 1941, ont constaté que les matières pyrogéniques (*Pyrogen Found N.*) se développent rapidement, qu'elles sont solubles et filtrables, qu'elles résistent à la chaleur et sont des produits de dédoublement de protéines provenant de certaines bactéries, qu'elles peuvent être séparées mécaniquement ou être adsorbées par le charbon de bois. Dans leur article, ils signalent que le titrage de l'eau au permanganate n'est pas une mesure de la concentration des substances pyrogéniques.

Co Tui et Right (48), en 1942, indiquent comment préparer, à l'aide de la filtration adsorbante, des solutions ne contenant pas de substances pyrogéniques.

Dans un article publié en 1942, Co Tui et Schrift (49) rapportent qu'en étudiant les cultures de plusieurs micro-organismes, ils ont conclu que les matières pyrogéniques ne se limitent pas à un seul groupe de micro-organismes et qu'elles sont plus répandues qu'on ne le croyait jusqu'ici. Ces substances ne sont pas associées avec l'acide nucléique ni avec les microbes pathogènes, non plus avec ceux qui sont gram-positifs. Ils rapportent également qu'une espèce de levure produit des matières pyrogéniques.

D'après Favorite et Morgan (50) (1942), l'injection intraveineuse d'une matière antigénique précipitée à partir de cultures d'*E. typhosa* ne produit aucun changement chimique dans le sang de l'homme.

En 1942, Chapman (51) publie une méthode pour contrôler la contamination des solutions intraveineuses par les substances pyrogéniques. L'auteur a constaté que celles-ci, en injections intraveineuses chez le lapin, ont la propriété de produire, de façon marquée, une diminution des globules blancs (leucopénie) en même temps qu'une élévation de température. Il conclut qu'en l'absence de leucopénie, dans les conditions spécifiées, la solution est considérée comme dépourvue de substances pyrogéniques.

Schrade (52) (1942) fut le premier, en injectant aux chiens des substances pyrogéniques d'origine bactérienne, à constater une diminution marquée des graisses, des phosphatides et du cholestérol du sang. Lorsque l'action des substances pyrogéniques cesse, les lipides du sang reprennent leur concentration normale. L'auteur a obtenu des résultats analogues en expérimentant sur l'homme. Ces résultats montrent que les substances pyrogéniques étudiées par l'auteur sont différentes de celles que Favorite et Morgan (50) ont extraites de *E. typhosa*.

Les nombreux articles publiés jusqu'alors ont démontré clairement la nécessité d'un essai standard pour contrôler la présence ou l'absence des substances pyrogéniques dans les solutés injectables. Aussi cette nécessité a-t-elle provoqué, chez les Américains, une étude en collaboration (53) (1943) sur cette importante question, à laquelle participèrent les laboratoires de quatorze manufacturiers et ceux de l'Institut national de la Santé et de l'Administration des aliments et des drogues.

C'est en 1943 que furent publiés, dans le *Journal of the American Pharmaceutical Association*, les résultats de cette première étude faite en collaboration. Les auteurs (53),

1° présentent alors une méthode pour la préparation et pour l'essai des substances pyrogéniques ; ils ont trouvé,

2° que les substances thermogéniques obtenues de cultures de *pseudomonas* ne sont pas antigéniques ;

3° que les solutions de substances pyrogéniques obtenues de ces cultures contiennent un précipitinogène qui n'est pas thermogénique ;

4° que les substances pyrogéniques et le précipitinogène peuvent être séparés chimiquement ou bien par adsorption au moyen de sérums spéciaux capables de précipiter ; enfin,

5° ils ont démontré que l'injection répétée de substances pyrogéniques ne produit chez le lapin que des réactions passagères et il s'ensuit que les mêmes lapins peuvent servir plusieurs fois. L'animal ne devient ni immunisé ni sensibilisé.

Dans un article publié en 1943, Gershenfeld (54) traite des substances pyrogéniques que l'on rencontre dans certaines injections intraveineuses. Il dit, entre autres, que les réactions peuvent et doivent être évitées.

Comme il était bien établi que les réactions thermiques produites après certaines injections intraveineuses sont souvent dues à la présence de substances pyrogéniques, la nécessité d'une technique convenable et reconnue par les pharmacopées pour contrôler ces substances devint évidente. C'est pourquoi une étude en collaboration fut commencée par le sous-comité n° 3 (*Biological Assays*) du comité de revision de la Pharmacopée américaine (U. S. P.), en juin 1941. Les résultats de cette première étude du U. S. P. sur les substances pyrogéniques furent publiés en 1943.

Les auteurs, McCloskey, Price, Van Winkle, Welch et Calvery (55), rapportent que quinze laboratoires ont apporté leur collaboration. On a fait 3,300 essais sur 253 lapins. Ils suggèrent que des recherches se poursuivent pour déterminer :

1° la dose la plus faible de substances pyrogéniques capables de produire une réaction positive ;

2° la sensibilité de la technique sur le lapin en comparaison avec l'homme ;

3° le laps de temps qui devrait être permis entre les essais ;

4° ils ont recommandé de rechercher si, avec des solutions très faibles en substances pyrogéniques, les lapins pourraient être utilisés pour plusieurs essais.

Gersfelt et Rasmussin (56) publient, en 1943, les résultats obtenus en traitant, à l'aide d'une combinaison de sulfonamide et d'injections intraveineuses d'un vaccin, une gonorrhée très résistante.

Young et Rice (57), en 1944, proposent la leucocytose pour déceler les substances pyrogéniques des solutions intraveineuses.

Co Tui (58), dans un article publié en 1944, dit que les substances pyrogéniques sont associées aux antigènes bactériens et contiennent des polyoses ou des polysaccharides. Pour appuyer son affirmation, il cite Favorite et Morgan (50), Morgan (44 et 45), Henderson, Challiner et Wilson (59), Freeman, Challiner et Wilson (60). Il affirme que les substances pyrogéniques réagissent positivement avec le réactif de Molisch pour la recherche des sucres et que, par hydrolyse, elles donnent des sucres réducteurs. De plus, elles agissent physiologiquement à très

petites doses et ne se comportent pas comme des protéines. Il ajoute qu'il y a plusieurs sortes de bactéries qui peuvent produire des substances pyrogéniques et que l'air contient des organismes capables d'en produire. Enfin, les produits chimiques sont souvent contaminés par les substances pyrogéniques ; l'auteur en a trouvé dans le dextrose le citrate de sodium, l'inuline, l'héparine et dans les acides aminés. Cette contamination peut se produire au cours de leur préparation. Ce point important est déjà reconnu dans les standards de pureté pour la pénicilline.

De plus Co Tui (58), en 1944, a déterminé les doses de substances pyrogéniques susceptibles de produire des réactions. Il a désigné par *M. P. D.* (*Maximum Pyrogenic Dose*), la dose maximum par kilogramme d'animal, qui, en injection intraveineuse à des animaux, provoque une élévation de température de 0.5 à 0.6°C., en dedans d'une heure.

Il a aussi constaté que les substances pyrogéniques sont adsorbables par le charbon, le kaolin et la poudre d'aluminium, mais que la quantité adsorbable par ces substances est déjà une question de doute. Ce sont des tablettes d'amiante fabriquées d'après ses spécifications qui lui ont donné le plus de satisfaction.

L'auteur est d'avis que la mesure de la conductivité électrique d'une eau pyrogénique ne peut pas servir de moyen de contrôle.

Young et Hawkins (61), au cours de leurs recherches publiées en 1944, suggèrent que la leucocytose accompagnée de neutrophilie serve de méthode d'essai pour le contrôle des substances pyrogéniques des solutions pour injections intraveineuses.

Au cours de leurs recherches en vue d'isoler les substances pyrogéniques de divers micro-organismes, Robinson et Flusser (62) ont obtenu, en 1944, des substances pyrogéniques très pures à partir du vaccin *T A B* (*Eberthella typhosa, Salmonella paratyphosum A, Salmonella paratyphosum B*), de *Proteus vulgaris* et de *Pseudomonas seruginosa.*

L'analyse de ces substances purifiées a révélé qu'elles ne contiennent pas d'azote et ne donnent des sucres réducteurs qu'après hydrolyse. Le poids moléculaire de la préparation obtenue du vaccin T A B est de 62,000. L'analyse qualitative et quantitative, ainsi que la détermination du poids moléculaire, indiquent que ces substances ressemblent aux

hydrates de carbone. Les auteurs suggèrent que des préparations de ces substances pures soient choisies comme étalon de comparaison pour le contrôle des substances pyrogéniques dans les préparations pharmaceutiques.

Co Tui, Hope, Schrift, Powers, Wallen et Schmidt (63), en 1944, ont trouvé que les substances pyrogéniques obtenues d'une suspension concentrée de *Eberthella typhosa* contenait 50 à 88 millions de micro-organismes par $cm.^3$; ils ont isolé les substances pyrogéniques du bacille de la typhoïde avec un rendement de 0 g. 5 par litre de suspension. Pour un homme, la dose mortelle du concentré est de 15 γ par kilogramme, soit 750 fois la dose minimum requise pour produire une élévation de température. Ils ont trouvé que ces substances sont des polysaccharides, qu'elles se comportent comme des antigènes ; par hydrolyse, elles donnent des sucres et forment des osazones. Les antigènes et les substances pyrogéniques sont chimiquement actifs, donnent des réactions fébriles et produisent de la leucopénie.

Menkin (64), en 1944, donne une méthode pour extraire la substance responsable de la leucocytose ; il nomme cette substance nécrosine. De plus, il indique une méthode pour séparer une substance pyrogénique insoluble qui est associée à la nécrosine et qu'il appelle pyrexine. Voici quelles sont les propriétés de la pyrexine :

1° l'ébullition ne l'affecte pas ;

2° elle ne produit pas de réaction cutanée chez le lapin ;

3° elle s'élimine partiellement par l'urine des chiens soumis aux expériences ;

4° elle contient de l'azote et du phosphore ;

5° elle ne donne pas la réaction du biuret et ne réagit pas avec le réactif de Molisch ;

6° la trypsine ne l'affecte pas.

Bose et Ahuja (65) ont comparé, en 1944, la valeur des essais basés sur l'hyperpyrexie avec ceux basés sur la leucopénie. Ils considèrent que l'hyperpyrexie, comme moyen de contrôle, est supérieure à la leucopénie.

Shah (66) (1944) a proposé l'addition de cinq minimes d'une solution au millième d'adrénaline pour éliminer la raideur des muscles à la suite d'injections intraveineuses. Il pensait que cette raideur était due aux matières pyrogéniques. Il a exprimé le désir que cette suggestion soit vérifiée expérimentalement.

Selon Berry (67) (1945), la Pharmacopée américaine (U. S. P. XII) fut la première à indiquer une technique pour le contrôle des substances pyrogéniques dans l'eau distillée. L'essai consiste à injecter cette eau à un lapin. L'auteur est d'avis que les substances pyrogéniques n'ont pas les caractères des protéines, mais plutôt ceux des polysaccharides. Elles ressemblent ainsi à certains antigènes bactériens, mais ne sont pas elles-mêmes des antigènes. L'auteur ajoute que les substances pyrogéniques pourraient être la cause des réactions fébriles, d'où leur importance au point de vue physiologique.

Welch, Price, Chandler et Hunter (68) ont trouvé, en 1945, que la verrerie employée pour la préparation des solutés injectables peut être débarrassée des substances pyrogéniques par un chauffage de 40 minutes à 250°C. En préparant de la pénicilline, ils ont trouvé qu'il se produit des substances pyrogéniques qu'on peut séparer par adsorption.

Zittle, Devlin, Rodney et Welcke (69) (1945) détruisent les substances pyrogéniques par hydrolyse en milieu acide et, comme précautions supplémentaires, ils passent les solutions à travers un filtre Seitz.

Templeton, Clifton et Seeberg (70), en 1945, se sont rendu compte que certaines dermatoses d'origine pyrogénique peuvent être traitées avec succès avec la pénicilline.

Carvalho (71) publie, en 1945, une méthode pour conserver l'eau redistillée privée de substances pyrogéniques.

Campbell et Cherkin (72) (1945) suggèrent l'emploi du H^2O^2 (0.1 M) pour détruire les matières pyrogéniques.

Camejo (73) (1945) recommande, pour débarrasser les solutions de substances pyrogéniques, le traitement au charbon actif. Il est d'avis que l'expérimentation sur des lapins, quoique coûteuse et longue est la seule digne de confiance.

Bandelin (74) (1945) a démontré que les solutions de substances pyrogéniques en injection intraveineuse produisent, d'abord, une leuco-

pénie qui est suivie, quatre-vingt-dix minutes après l'injection, d'une leucocytose marquée. Pour de faibles doses de ces substances, il a constaté que la réaction thermique disparaît, alors que la leucopénie et la leucocytose se manifestent encore. Il conclut que la leucopénie est plus sensible que l'élévation de température. Il considère que la leucopénie initiale qu'on observe, une heure après l'injection, est une preuve définie de la présence des matières pyrogéniques. De plus, la leucocytose qui se manifeste par la suite peut corroborer la leucopénie.

Kuna, Edison et Butz (75) (1946) suggèrent une méthode pratique pour faire l'essai des substances sur une grande échelle. Dans cette méthode, les thermomètres à mercure sont remplacés par des thermocouples qui donnent des lectures plus satisfaisantes.

En 1946, la Rév. Sœur M. Clara Francis (76) publie un article sur la préparation des solutés injectables et donne la description d'une méthode pour la préparation de l'eau distillée.

Todd, Laurie et Milne (77), en 1946, dans le but d'éliminer les substances pyrogéniques, recommandent d'ajouter aux solutions 0.02 p. 100 de charbon purifié, de filtrer d'abord sur un filtre Seitz, puis, sur des plaques de porcelaine et, enfin, de stériliser.

Todd et Milne (78) (1946) ont constaté que, dans la préparation des solutés injectables, il est plus facile de préparer de l'eau distillée pure que des solutions de dextrose additionnées de substances salines. Ils ont obtenu des résultats satisfaisants sans prendre de précautions extravagantes, telles que :

a) addition à l'eau de substances oxydantes ;

b) emploi d'appareils entièrement en verre ;

c) usage d'eau bi-distillée.

Ils rapportent qu'au cours de cinq années, avec des aides travaillant avec soin, ils n'ont reçu aucun rapport clinique de nature défavorable. Les auteurs croient qu'en ajoutant du dextrose et du chlorure de sodium, on introduit des substances pyrogéniques dans l'eau. Pour les éliminer, ils commencent par faire la solution, puis ils ajoutent du charbon activé et filtrent la solution aussitôt que possible. Ils sont d'avis que le soin

apporté par les aides à la préparation des solutions est un facteur très important.

Todd, Mearns et Milne (79), en 1946, ne semblent pas avoir une confiance absolue dans la filtration sur plaque d'amiante Seitz.

Christensen (80) fait une revue sur les substances pyrogéniques qu'il publie en 1946.

Howard et Spooner (81) (1946) rapportent qu'au cours de la dernière guerre on a utilisé du charbon actif pour désodoriser l'eau et la débarrasser de son mauvais goût. Cette méthode fut également employée pour la purification des médicaments.

Tonnesen et Vesterdal (82) rapportent, en 1946, que les préparations de pénicilline danoise ne peuvent pas être essayées sur des cobayes, parce que ces derniers meurent au bout de quatre jours et que les symptômes subséquents à l'injection ne ressemblent pas du tout à ceux qui sont produits par les matières pyrogéniques. Cependant, ils ont démontré que les lapins peuvent être utilisés avec avantage.

Christensen (83) (1946) reconnaît la nécessité d'une monographie officielle relative aux substances pyrogéniques. Il fait remarquer que seule la Pharmacopée américaine donne une méthode d'essai pour contrôler les substances pyrogéniques. Il estime que l'essai recommandé par la Pharmacopée britannique pour l'eau à injection n'est pas suffisamment détaillé pour garantir que l'eau soit exempte de substances pyrogéniques.

Brindle et Rigby (84) suggèrent, en 1946, l'emploi du charbon actif pour la préparation des solutés injectables.

Malitor, Gundel, Kuna et Ott (85) ont fait, en 1946, 6,000 essais de substances pyrogéniques en utilisant 19,000 lapins. Leurs conclusions confirment une première publication parue en 1946 (75). Ils ont, de plus, établi qu'il existe une relation définie entre l'élévation de température et la quantité de substances pyrogènes. Les auteurs suggèrent l'adoption d'un étalon de comparaison pour l'essai quantitatif des substances pyrogéniques.

Warren et Werner (86) (1946), au cours de leurs recherches publiées, en 1947, pour déterminer la valeur des antipyrétiques, se sont servis de la propriété qu'ont les substances pyrogéniques d'élever la température.

Ils ont constaté que, dans certains cas, la température cesse de croître. L'acétanilide, l'acide acétylsalicylique et l'aminopyrine ramènent la température à la normale. L'acétophénétidine arrête seulement l'élévation de la température.

Rothenhein, Sathe et Limaye (87) ont constaté (1947) qu'en maintenant l'eau distillée à l'ébullition, pendant 10 heures, on diminuait considérablement sa teneur en substances pyrogéniques.

Georgi (88), en 1947, propose l'usage des petits lapins polonais pour l'essai des substances pyrogéniques.

Collier et Paris (89) (1947), dans une étude relative à une vingtaine de solutés injectables qui avaient été mis de côté, parce qu'ils contenaient des substances pyrogéniques, ont montré qu'après 90 jours toutes ces solutions ont perdu leur activité pyrogénique à l'exception de la solution de Hartmann.

Dorches et Bouthier (90) (1947) dans un article publié en 1947, émettent le vœu que le Codex français, à l'instar des pharmacopées britannique et américaine, impose un essai sur le lapin pour le contrôle des solutés injectables.

La Pharmacopée britannique (91) donne, en 1948, des indications précises sur le mode de contrôle des substances pyrogéniques au moyen des lapins.

Taub et Hart (92) (1948) publient une méthode permettant de détruire les substances pyrogéniques par ébullition d'une heure en présence de 0.1 p. 100 de peroxyde d'hydrogène. Pour l'élimination de l'excès de H^2O^2, ils recommandent l'addition, soit de bioxyde de manganèse, soit de charbon activé, suivie d'une filtration à l'aide d'une chandelle Selas.

En 1948, Guillot (93) résume la technique à suivre dans la préparation des solutions injectables stériles apyrogènes.

Cet historique est-il trop long? Il nous a paru important d'insister sur les recherches opérées en cette matière et sur celles qui restent à faire. C'est la seule excuse que nous oserions apporter à un exposé qui semble une longueur et que nous avons composé avec l'unique souci d'être le plus complet possible.

ORIGINE ET DISTRIBUTION DES SUBSTANCES PYROGÉNIQUES

De nombreux auteurs ont démontré que l'eau naturelle d'aqueduc, l'eau distillée de laboratoire et les solutions préparées avec l'une ou avec l'autre contiennent habituellement des substances pyrogéniques (1, 2, 4, 5, 8, 21, 23, 47, 58 et 65).

Plus tard, on a établi que les cultures de bactéries contiennent également des substances pyrogéniques (1, 3, 17, 22, 26 et 40).

On en a trouvé dans les cultures de bacilles typhique (*Eberthella typhosa*) (12, 46 et 63), *coli* (12 et 23), *pseudomonas* (53), du vaccin T A B, de *proteus vulgaris* et de *pseudomonas aeruginosa* (62).

Par ailleurs, Co Tui (49) a obtenu, à partir d'un grand nombre de micro-organismes appartenant à des genres, des espèces et des familles très différentes, des substances pyrogéniques qui n'ont aucune relation avec les microbes pathogènes ; par exemple, il a constaté qu'une espèce de levure en produit. L'urine de l'homme en santé en contient également en petite quantité (42). L'air contient des bactéries capables de produire des substances pyrogéniques (58).

Les produits chimiques, entre autres le dextrose, le citrate de sodium, l'inuline, l'héparine, les acides aminés, peuvent être contaminés par des substances pyrogéniques (58).

Certains auteurs (69) affirment que toutes les protéines commerciales contiennent des substances pyrogéniques.

De plus, on a trouvé des substances pyrogéniques dans des exsudats provenant de pleurésies provoquées chez des chiens et des lapins (64).

D'autre part, les cultures d'un champignon bien connu, *penicillium notatum*, produisent des substances pyrogéniques (68).

Il est évident, étant donné la présence dans l'air et dans l'eau de micro-organismes capables de produire des substances pyrogéniques, que toutes les substances qui peuvent venir en contact avec l'air et l'eau sont susceptibles d'en contenir.

NATURE DES SUBSTANCES PYROGÉNIQUES

Bien qu'il existe un grand nombre de publications sur les substances pyrogéniques, il s'en trouve bien peu qui traitent particulièrement de la

structure chimique de ces substances. Celle-ci reste encore à être établie. D'autre part, on ignore si les substances pyrogéniques d'origines diverses ont une nature commune.

Les recherches effectuées jusqu'ici sur les matières pyrogéniques ont porté sur les réactions physiologiques plutôt que sur leur nature même. Cependant, grâce à certaines propriétés chimiques, on a pu déterminer de façon positive l'existence d'un certain nombre de fonctions chimiques bien distinctes. Mais on ne sait à peu près rien de leur structure moléculaire. Dans l'état actuel des connaissances sur ce sujet, la définition des substances pyrogéniques est très incomplète. Ainsi, Carter (26) les a définies comme étant des substances organiques d'origine bactérienne, capables de produire de la fièvre.

On sait que les substances pyrogéniques obtenues à partir de cultures des bacilles, du colibacille et du bacille typhique contiennent de l'azote mais ne sont pas des protéines, parce qu'elles ne donnent pas la réaction du biuret ; ce seraient des produits de dédoublement des protéines (12), ce qui est d'accord avec les travaux de Parocha et de ses collaborateurs (47).

D'ailleurs, il est prouvé que les ferments hydrolysants ne l'attaquent pas (46).

D'autre part, Seibert (22), travaillant sur de l'eau distillée enrichie en substances pyrogéniques par évaporation, a aussi démontré la présence de l'azote.

Morgan (45) a, de son côté, trouvé que les substances pyrogéniques de cultures d'*Eberthella typhosa* ne sont pas des protéines. De plus, il a déterminé que ces substances pyrogéniques contiennent 5.6 p. 100 de phosphore et 7 p. 100 d'azote dont $^1/_{7^e}$ est de nature aminée. Chose surprenante, après l'hydrolyse à 100°C. en présence de HC1 M/1 pendant 1½ heure, l'azote aminé a triplé et atteint les $^3/_{7^e}$ de l'azote total. Cette hydrolyse conduit aussi à la formation de 13.4 p. 100 de sucres réducteurs.

Gerschenfeld (54) considère, tout comme Carter (26), que les substances pyrogéniques sont d'origine bactérienne. Il précise qu'elles se comportent comme des endotoxines ou des exotoxines.

Co Tui (58), de son côté, les associe aux antigènes bactériens. D'après lui, ce sont des polysaccharides, puisqu'elles réagissent positive-

ment avec le réactif de Molisch et qu'elles donnent par hydrolyse des sucres réducteurs.

D'autre part, certains auteurs (62) ont isolé des substances pyrogéniques pures à partir du vaccin T A B. Ces substances ne contiennent pas d'azote mais, par hydrolyse, elles donnent des sucres réducteurs. Le rapport carbone-hydrogène correspond à celui des hydrates de carbone. En utilisant la méthode à l'ultra-centrifuge, le poids moléculaire de ces substances pyrogéniques pures est de 62,000.

Étant donné que certaines substances pyrogéniques contiennent de l'azote et que d'autres n'en contiennent pas, il semble qu'il existe des substances pyrogéniques de constitutions différentes. Le groupe le mieux caractérisé jusqu'ici paraît avoir la structure des hydrates de carbone. L'autre groupe, bien qu'il contienne de l'azote, ne se comporte pas comme une protéine et les résultats des hydrolyses effectuées sur ces substances pyrogéniques sont tels qu'il est impossible de les considérer avec certitude comme des dérivés de protéines. Il semble donc évident qu'il existe au moins deux groupes de substances pyrogéniques très différentes les unes des autres et que leur constitution n'est pas encore près d'être élucidée.

PROPRIÉTÉS

Propriétés physiques

Au cours des recherches effectuées jusqu'ici, on a réussi à isoler des substances pyrogéniques pures, ce qui a permis d'étudier leurs propriétés physiques. Les substances pyrogéniques solubles dans l'eau sont filtrables (17, 22 et 47). Elles sont insolubles dans les solvants des graisses (46). Elles résistent bien à la température de l'ébullition (21, 45, 46 et 47). Cependant, un chauffage de 8 à 10 heures (21) ou le traitement à l'autoclave (46) les détruisent presque complètement. En solution neutre, la chaleur les détruit lentement, mais en solution chaude, acide ou alcaline, elles sont détruites beaucoup plus rapidement (22). Leur diamètre serait compris entre 50 et 1,000 millimicrons (35). Les substances pyrogéniques sont adsorbables (34, 42, 47 et 68).

Propriétés physiques
de substances pyrogéniques particulières

Des substances pyrogéniques obtenues de cultures du colibacille et du bacille typhique sont solubles dans un mélange d'alcool et d'éther de pétrole. Elles sont partiellement dialysables et, à l'état solide, ressemblent à des substances cristallisées (12), mais elles sont difficilement cristallisables (46). Elles résistent bien à la chaleur (12). Des substances pyrogéniques obtenues de l'urine sont adsorbables par l'acide benzoïque (42).

Les substances pyrogéniques du vaccin T A B sont solubles dans l'eau et dans une solution de phénol à 95 p. 100 et sont précipitables par un mélange d'acétone et d'acide acétique (62).

La pyrexine, que Menkin (64) a isolé d'exsudats de pleurésie provoquée chez les lapins, a les propriétés particulières suivantes : elle est stable dans l'eau bouillante, insoluble dans l'éther, l'alcool à 95 p. 100, dans les solutions diluées d'acides forts et soluble dans les solutions diluées d'alcalis.

Les substances pyrogéniques provenant de cultures de *Penicillium notatum* sont détruites par un chauffage de 30 minutes à 250°C. (68).

Propriétés physiologiques

C'est par les propriétés physiologiques qu'on s'est rendu compte de l'existence des substances pyrogéniques. Ces propriétés se manifestent par des réactions physiologiques subséquentes aux injections intraveineuses de substances pyrogéniques et qui varient en intensité, en nombre et en nature.

Les premiers symptômes observés furent : élévation de température, vomissements et diarrhée après l'injection intraveineuse de substances pyrogéniques (1). Une élévation de température se produit également chez les lapins (17), les souris, les rats et cobayes (45).

Nobel (12) a donné avec raison le nom de poisons pyrogéniques à ces substances.

Lorsque la concentration des substances pyrogéniques est plus grande, il se produit des chocs anaphylactiques qui peuvent même causer la mort (22).

Les substances pyrogéniques déterminent, en même temps que les réactions fébriles, une diminution marquée des globules blancs du sang (leucopénie) (45 et 74).

La leucopénie se produit généralement entre 60 et 90 minutes après l'injection et elle est suivie d'une leucocytose. Avec des doses plus faibles, la leucopénie et la leucocytose diminuent d'intensité alors qu'on ne peut plus constater l'effet thermique (74). Ces substances pyrogéniques ont une très grande activité (46, 58 et 62) ; même en quantité inférieure à 10 à 15 γ, les réactions fébriles sont très marquées ; leur degré d'activité est comparable à celui des hormones (46). La dose mortelle pour l'homme est de 15 γ par kilogramme, soit 750 fois la dose minimum requise pour produire une réaction thermique (63). En outre des réactions thermiques, on a enregistré des cas de collapsus (47). Parfois, des réactions fébriles se manifestent par une poussée de température qui peut aller jusqu'à 100°C. et même elles peuvent être suivies d'une sensation de froid et de douleur dans le dos et les jambes, mais sans raideur des muscles. Dans certains cas plus graves, les réactions sont accompagnées d'une chute marquée de la pression sanguine et d'une raideur des muscles (54).

Nous avons précédemment indiqué que Menkin (64) a isolé une substance pyrogénique pure qu'il a nommée pyrexine. Cette substance ne produit pas de réaction cutanée chez le lapin. Chez le chien, elle est partiellement éliminée par l'urine. Selon l'auteur, la fièvre produite dans les cas d'inflammation, résulterait de la mise en liberté de la pyrexine au foyer de l'inflammation et son absorption ultérieure par le sang.

Leurs réactions dans l'organisme sont différentes de celles des protéines (58), mais elles se comporteraient comme des antigènes qui provoquent des élévations de température et de la leucopénie (63). Ces substances abaissent d'une façon marquée la teneur du sang en graisses, en phosphatides et en cholestérol, mais cette réaction disparaît en même temps que l'influence des substances pyrogéniques (52).

La gravité des réactions physiologiques que peuvent produire les substances pyrogéniques démontre clairement l'importance qu'il y a pour le pharmacien, d'abord de les connaître, ensuite de prendre les moyens de les éliminer.

RECHERCHES, CARACTÉRISATION ET DOSAGE DES SUBSTANCES PYROGÉNIQUES

Étant donné que la constitution chimique des substances pyrogéniques n'est pas encore connue, il n'existe aucune méthode chimique convenable pour leur détermination quantitative.

Il est intéressant de noter que la première méthode utilisée pour la détermination des substances pyrogéniques est encore celle qu'on utilise aujourd'hui, à quelques modifications près : c'est la méthode qui consiste à injecter dans le système sanguin du lapin la solution sous essai et à mesurer l'élévation de température produite à la suite de l'injection (17). C'est cette méthode, employée par la plupart des chercheurs, qui a donné les résultats les plus satisfaisants (51, 53, 58, 73, 75, 82, 85, 88, 90 et 91).

Les recherches ont démontré qu'il est avantageux d'utiliser le lapin comme animal d'expérimentation, parce qu'il ne se sensibilise pas et qu'il ne s'immunise pas et qu'il revient vite à la normale. Ceci permet d'utiliser plusieurs fois le même animal (53).

Pour des essais en série, on a suggéré avec avantage de remplacer le thermomètre à mercure par un thermo-couple sensible, afin de déterminer les élévations de température. Cette modification rend la méthode beaucoup plus sensible, parce qu'elle réduit au minimum les élévations de température dues à l'agitation du lapin, au moment de l'introduction du thermomètre. Par suite, elle permet d'enregistrer de très petites variations de température et peut être adaptée à un grand nombre d'examens simultanés. De plus, cette technique exige moins de personnel, de temps et d'espace (75).

Gamejo (73) est d'avis que l'essai sur les lapins, quoique coûteux et long, est le seul digne de confiance.

On a suggéré avec raison l'établissement d'étalons de comparaison pour le dosage des substances pyrogéniques (62 et 85). Les mêmes auteurs ont démontré qu'il existe une relation linéaire entre l'élévation

maximum moyenne de température et le logarithme de la teneur en substances pyrogéniques.

L'essai sur les lapins est maintenant officiel dans la Pharmacopée des États-Unis de même que dans la Pharmacopée britannique (91) et on l'a suggéré pour le Codex français (90).

On désigne par M. P. D. (*maximum pyrogenic dose*), la dose maximum par kilogramme d'animal qui sert, à l'essai, en injection intraveineuse ; elle provoque une élévation de température de 0.5 à 0.6°C., en dedans d'une heure (58).

On a également utilisé le chien pour étudier les réactions physiologiques dues aux substances pyrogéniques (49), de même que des petits lapins blancs polonais (88).

Les cobayes ont aussi été employés pour l'essai des substances pyrogéniques dans les solutions de pénicilline, mais on s'est rendu compte qu'ils mouraient, sans que la cause de leur mort ait une relation quelconque avec l'activité pyrogénique des solutés (82).

On a aussi utilisé avec succès une autre méthode qui consiste à injecter la solution au lapin, puis, à déterminer la leucopénie en même temps que l'élévation de température. En l'absence de leucopénie, la solution est considérée dépourvue de substances pyrogéniques (51).

On a également utilisé la leucocytose, qui apparaît, après la leucopénie, comme méthode d'essai (57 et 61).

Certains auteurs (74) sont même d'avis que la leucopénie et la leucocytose sont un moyen plus rapide et plus sensible que les réactions thermiques ; mais, par contre, l'hyperpyrexie présenterait des avantages sur la leucopénie (65).

On a proposé un essai chimique basé sur la décoloration du permanganate de potassium en présence de substances pyrogéniques (26), mais on a démontré, par la suite, que cette méthode n'a rien de spécifique. Elle ne peut pas servir au dosage des substances pyrogéniques (47), parce que la quantité de substances pyrogéniques, quoique suffisante pour produire de violentes réactions, pourrait ne pas être suffisante pour produire la décoloration du KMnO4 ; de plus, la décoloration du KMnO4 pourrait être due à d'autres substances organiques n'ayant aucune propriété pyrogénique.

Le contrôle des substances pyrogéniques dans l'eau distillée par mesure de conductivité électrique ne constitue pas une méthode sûre. Il n'est pas prouvé que les substances pyrogéniques sont des électrolytes ; et même si les substances pyrogéniques s'ionisaient, étant donné qu'il ne suffit que de traces pour provoquer de violentes réactions dans l'organisme, leur concentration pourrait être insuffisante pour affecter d'une façon appréciable la conductivité électrique.

ÉLIMINATION ET PURIFICATION

Dès 1886, on s'était rendu compte des difficultés à obtenir une eau pure (1 et 2).

La première méthode appliquée consistait à ajouter à l'eau distillée de l'hydroxyde et du permanganate de potassium (1 et 2). Cette méthode, à quelques modifications près, fut adoptée, en 1936, par le formulaire national VI.

On a aussi recommandé d'utiliser sans délai de l'eau distillée et stérilisée le même jour (4). Par ailleurs, on a démontré (93) que l'eau peut se conserver apyrogénique dans des conditions aseptiques. Par la suite, on a suggéré pour la préparation de l'eau distillée, un appareil tout en verre pyrex et muni d'une bonne trappe (17).

Plusieurs auteurs ont utilisé avec avantage la propriété que possèdent les substances pyrogéniques d'être adsorbées par diverses substances. Ainsi on a utilisé :

1° le charbon actif ordinaire (41, 58, 73, 78, 81, 84 et 92) ;
2° le charbon actif purifié (77) ;
3° l'amiante pressée (35 et 68) ;
4° le kaolin (58) ;
5° l'acide benzoïque (42).

On a également recommandé la filtration sur Seitz n° 3, l'amiante (34 et 79) et la membrane de Zsigmondy (34), ainsi que la chandelle de Selas (92).

Après l'adsorption et la filtration sur amiante, il est recommandé de filtrer, en second lieu, sur des plaques de porcelaine pour retenir les

fibres qui pourraient s'être détachées de l'amiante pressée (77). Ajoutons que certains auteurs (35 et 77) recommandent de stériliser les solutés injectables après l'adsorption.

Quelques-uns (79) n'ont pas une confiance absolue dans la méthode d'adsorption et de filtration sur l'amiante pressée.

D'autres (72) sont d'avis que les solutions 0.1M en H^2O^2 et maintenues à 100°C. pendant une heure ou deux, sont complètement débarrassées de leurs substances pyrogéniques.

Un certain nombre (92), dans le même but, admettent qu'il suffit d'une concentration de 0.1 p. 100 de H^2O^2 dans les solutés et d'une ébullition d'une heure pour détruire les substances pyrogéniques. Ils éliminent l'excès de H^2O^2 par MnO^2.

Enfin, d'autres auteurs (89) ont constaté qu'en vieillissant, les solutés injectables perdent habituellement leur activité pyrogénique.

Nous sommes d'avis que la méthode de purification de l'eau distillée, à l'aide de l'hydroxyde et du permanganate de potassium, est une méthode recommandable, pourvu qu'on ne commence à recueillir le distillat qu'après avoir vérifié l'absence d'ammoniaque. Nous employons, nous-même, cette méthode, depuis 1937, et nous avons pu nous rendre compte de ses avantages. D'ailleurs, la littérature ne mentionne, nulle part, que cette méthode puisse être inefficace. Quant aux méthodes par adsorption, nous croyons qu'il serait très utile de connaître leur efficacité relative.

Nous sommes d'avis que l'usage des adsorbants pour débarrasser les solutés injectables de leurs substances pyrogéniques n'est pas recommandable dans tous les cas. Par exemple, s'il se trouve dans ces solutés des substances médicamenteuses susceptibles, elles aussi, d'être adsorbées ces solutés n'auront plus la même composition chimique, ce qui présenterait de gros inconvénients.

MÉDICAMENTS PROPOSÉS POUR REMÉDIER AUX RÉACTIONS PRODUITES PAR LES SUBSTANCES PYROGÉNIQUES

Il nous faut signaler ici une opinion émise (3 et 46), à savoir qu'en ajoutant une quantité suffisante d'une substance antipyrogénique à un

soluté pyrogénique, les réactions usuelles de ces substances ne se produisent pas. L'auteur ne nomme pas les antipyrogènes qu'il a utilisés.

De plus, on rapporte (66) que l'addition de quelques minimes d'adrénaline au millième à certaines solutions pour injection intraveineuse a suffi pour empêcher la raideur des muscles que produisent parfois ces injections. L'auteur a demandé qu'on vérifie ces faits.

Dans le cas des dermatoses d'origine pyrogénique, certains auteurs (70) ont employé avec succès un onguent à base de pénicilline.

Considérant que certains auteurs (86) se sont servis avec succès des réactions thermiques produites par des substances pyrogéniques pour comparer la valeur relative de certains antypyrétiques on a pensé qu'ils pourraient être administrés avec succès pour atténuer les réactions thermiques résultant d'injections intraveineuses.

CONCLUSIONS ET SUGGESTIONS

Les substances pyrogéniques qu'on rencontre dans les solutés injectables ont fait l'objet constant d'études sérieuses, depuis nombre d'années.

Leur élimination constitue encore, au point de vue pratique, l'un des problèmes les plus importants à résoudre, puisque l'injection de solutés pyrogéniques produit souvent des réactions physiologiques de nature grave.

Voici les conclusions qu'on peut tirer, croyons-nous, de nos recherches bibliographiques :

1° L'eau naturelle d'aqueduc, l'eau distillée de laboratoire et les solutions préparées avec l'une ou avec l'autre, contiennent habituellement des substances pyrogéniques.

2° Il existe dans l'air et dans l'eau des micro-organismes capables de produire des substances pyrogéniques. Il est donc évident que toutes les substances et appareils qui peuvent venir en contact avec l'air et l'eau sont susceptibles d'en contenir ou d'en être souillés, tels que les produits chimiques, la verrerie, les appareils, etc.

3° On trouve des substances pyrogéniques dans les cultures de bactéries. On en trouve également dans un grand nombre de cultures de micro-organismes qui n'ont aucune relation avec les microbes pathogènes.

4° La constitution chimique des substances pyrogéniques reste encore à être établie.

5° On ignore si les substances pyrogéniques d'origines diverses ont une nature commune.

6° Étant donné que certaines substances pyrogéniques contiennent de l'azote et que d'autres n'en contiennent pas, il nous semble qu'il existe des substances pyrogéniques de constitutions différentes.

7° Le groupe le mieux caractérisé jusqu'ici paraît avoir la structure des hydrates de carbone ; l'autre groupe, bien qu'il contienne de l'azote, ne se comporte pas comme une protéine et les résultats des hydrolyses effectuées sur ces substances pyrogéniques sont tels qu'il est impossible de les considérer avec certitude comme des dérivés de protéines. Il semble donc évident qu'il existe au moins deux groupes de substances pyrogéniques très différentes les unes des autres.

8° Les substances pyrogéniques solubles dans l'eau sont filtrables ; elles sont insolubles dans les solvants des graisses ; elles résistent à la température de l'ébullition ; leur diamètre serait compris entre 50 et 1,000 millimicrons ; elles sont adsorbables.

9° L'injection intraveineuse de substances pyrogéniques produit des réactions physiologiques qui varient en intensité, en fréquence et en nature. Les symptômes observés sont : élévation de température, vomissements, diarrhée ; en quantité suffisante, ces substances produisent des chocs anaphylactiques qui peuvent même causer la mort.

10° Les substances pyrogéniques, en injection, provoquent en même temps que les réactions fébriles une leucopénie suivie d'une leucocytose.

11° Le degré d'activité de ces substances est comparable à celui des hormones. La dose mortelle pour l'homme est de 15 γ par kilogramme.

12° On ne connaît pas encore de méthode chimique convenable pour la détermination quantitative des substances pyrogéniques.

13° L'essai chimique basé sur la décoloration du permanganate de potassium n'a rien de spécifique et ne peut pas servir au dosage des substances pyrogéniques.

14° Pour déterminer la présence de ces substances dans les solutés, c'est la méthode suivante qui semble donner les meilleurs résultats. Cette méthode consiste à injecter, dans le système sanguin du lapin, la solution sous essai et à mesurer, à l'aide d'un thermomètre rectal, l'élévation de température produite à la suite de l'injection. Le lapin comme animal d'essai ne se sensibilise pas, ne s'immunise pas et revient vite à l'état normal. Ceci permet d'utiliser plusieurs fois le même animal.

15° L'emploi d'un thermo-couple, au lieu d'un thermomètre à mercure, pour déterminer les élévations de température présente les avantages suivants :

a) il réduit au minimum les élévations de température dues à l'agitation du lapin, au moment de l'introduction du thermomètre ;

b) Il permet d'enregistrer de très petites variations de température ;

c) cette technique exige moins de personnel, de temps et d'espace.

16° La méthode d'essai basée sur la détermination de la leucopénie et de la leucocytose produites par les substances pyrogéniques nous semble très plausible et nous sommes d'avis que les recherches, dans ce sens, devraient se continuer.

17° La conductivité électrique pour le contrôle des substances pyrogéniques dans l'eau distillée ne constitue pas une méthode acceptable.

18° Dans la préparation des solutés injectables, nous sommes d'avis que la première précaution à prendre est de se servir comme véhicule de l'eau apyrogénique.

19° On peut obtenir de l'eau apyrogénique :

a) en redistillant de l'eau distillée additionnée d'hydroxyde et de permanganate de potassium, puis en commençant à recueillir le distillat après avoir vérifié l'absence d'ammoniaque ;

b) ou bien en maintenant, à la température de 100°C. pendant une heure, de l'eau contenant suffisamment de peroxyde d'hydrogène ;

c) ou encore, en utilisant pour la distillation un appareil tout en verre pyrex et muni d'une bonne trappe.

20° Les eaux distillées apyrogéniques peuvent se conserver dans des conditions rigoureusement aseptiques.

21° Étant donné que toutes les substances chimiques, de même que tous les appareils qui servent à la préparation des solutés injectables, sont susceptibles d'être contaminés par des substances pyrogéniques, il paraît nécessaire de préparer, d'abord, le soluté, puis d'éliminer ces substances pyrogéniques immédiatement avant de procéder à la stérilisation, à moins qu'un essai sur des lapins, effectué avant la stérilisation, ait donné des résultats négatifs. Il y aurait lieu, alors, de procéder immédiatement au remplissage des ampoules stériles, puis de les stériliser après les avoir scellées. Enfin, pour plus de sûreté, il faudrait faire un dernier essai de contrôle sur des lapins.

22° Lorsqu'un soluté s'est avéré pyrogénique, il faut éliminer les pyrogènes avant de procéder à la stérilisation. La méthode par adsorption est la seule connue à date pour éliminer ces substances des solutés injectables.

23° Dans le cas de solutés contenant des principes actifs adsorbables, il peut y avoir une perte importante de ces principes actifs, d'où la nécessité d'en faire le contrôle chimique après l'adsorption et de procéder ensuite à la stérilisation puis au contrôle final des substances pyrogéniques.

24° Il nous semble que des recherches s'imposent pour déterminer le pouvoir d'adsorption relatif des divers adsorbants vis à vis les principales substances médicinales employées dans la préparation des solutés injectables. Ces recherches permettraient :

a) de distinguer les principes actifs adsorbables de ceux qui ne le sont pas ;

b) d'établir le degré d'adsorption des principes actifs, ce qui permettrait d'obtenir des solutés de concentration finale désirée ;

c) enfin, de choisir l'adsorbant le plus convenable pour telle ou telle substance.

25° A cause des inconvénients que présente l'élimination par adsorption des substances pyrogéniques, il serait désirable que les produits

chimiques utilisés dans la préparation des solutés injectables soient garantis apyrogéniques.

26° D'accord avec Gershenfeld (54), nous sommes d'avis que dans la thérapeutique et la pratique moderne, les réactions produites par les substances pyrogéniques peuvent et doivent être évitées.

Le corps humain ne peut tolérer qu'une quantité limitée et très petite de substances pyrogéniques ; de plus, la médication intraveineuse est souvent appliquée dans des cas sérieux et parfois désespérés. Dans de telles occasions, alors que le malade a tout juste assez de force pour subsister, il faut nécessairement lui éviter tout effort additionnel qui entraînerait sa mort ; c'est ce qui pourrait se produire à la suite d'une injection contenant des substances pyrogéniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. GORIS et LIOT, Pharmacie galénique, tome I, p. 569, (1939).
2. LESURE, André, Préparation et stérilisation des liquides injectables, (1923).
3. CENTANNI, E., *Deut. Med. Woch.*, **44** et **46**, 1893.
4. WECHSELMANN, *Deut. Med. Woch.*, n° **19** et *Munch. Med. Woch.*, n° **28**, 1911.
5. HORT, E. C., et PENFOLD, W. J., *Brit. Med. J.*, **2** : 1589, 1911.
6. HORT, E. C., et PENFOLD, W. J., *Proc. Roy. Soc. Med.*, **5** : 131, 1912.
7. HORT, E. C., et PENFOLD, W. J., *Journ. Hyg.*, **12** : 361, 1912.
8. *Lancet*, I : 637, 1912.
9. FREUND, H., *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, **65** : 225, 1911.
10. BOCK, A., *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, **68** : 1, 1912.
11. WIDEROË, S., *Beitr. z. Klin. Chir.*, **77** : 126, 1912.
12. NOBEL, Edmund, *Univ. Wurzburg. Arch. exp. Path. Pharm.*, **68** : 371-82.
13. YAMAKAMI, K., *Journ. Path. a. Bact.*, **23** : 388, 1920.
14. STOKES, J. H., et BUSMAN, G. J., *J. Amer. Med. Ass.*, **74** : 1013, 1920.
15. PENFOLD et ROBERTSON, *Med. Journ. Austral.*, **1** : 29, 1922.

16. WILLIAM, J. R., et SWETT, M., *Journ. Am. Med. Ass.*, **78** : 1024, 1922.
17. SEIBERT, Florence B., *Am. J. Physiol.*, **67** : 90-104, 1923.
18. SEIBERT, F. B., et MENDEL, L. B., *Am. J. Physiol.*, **67** : 83, 1924.
19. SEIBERT, F. B., *Am. J. Physiol.*, **67** : 90, 1924.
20. SEIBERT, F. B., et MENDEL, L. B., *Am. J. Physiol.*, **67** : 105, 1924.
21. SEIBERT, Florence B., et WELLS, H. Gideon, *J. Pharmacol.*, **23** : Proc. 154, 1924.
22. SEIBERT, Florence B., *Am. J. Physiol.*, **71** : 621-651, 1925.
23. SEIBERT, Florence B., *Am. J. Physiol.*, **71** : 652, 1925.
24. SEIBERT, Florence B., *Arch. Exptl. Path. Pharmakol.*, **121** : 247, 1927.
25. TITUS et DODDS, *Am. J. Obs. & Gyn.*, **14** : 181, 1927.
26. CARTER, Edgar B., *J. Lab. Clin. Med.*, **16** : 289-290, 1930.
27. RADEMAKER, L., *Annals of Surgery*, **92** : 195, 1930.
28. RADEMAKER, L., *Surg., Gynec. & Obst.*, **56** : 956, 1933.
29. THOMPSON, S. A., *Amer. Journ. Surg.*, **22** : 127, 1933.
30. ELSER, W. J., et STILLMAN, R. G., *J. Amer. Med. Ass.*, **100** : 1326, 1933.
31. BANKS, H. M., *Am. Journ. Clin. Path.*, **4** : 260, 1934.
32. WALTER, C. W., *Journ. Am. Med. As.*, **104** : 1688, 1935.
33. WALTER, C. W., *Surg., Gynec. & Obst.*, **63** : 643, 1936.
34. CO TUI, F. W., SCHRIFT, M. H., MCCLOSKEY, K. L., et YATES, A. L., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **36** : 227-230, 1937.
35. CO TUI, MCCLOSKEY, K. L., SCHRIFT, MILTON et YATES, A. L., *J. Am. Med. Ass.*, **109** : 250-252, 1937.
36. CO TUI, F. W., MCCLOSKEY, K. L., SCHRIFT, H., MILTON et YATES, Arthur L., *Ann. Surg.*, **106** : 1089-1094, 1937.
37. FORSSMAN, J., *Nord. Med. Tidsskr.*, **14** : 1984, 1937.
38. CO TUI, BENAGLIA, RUGGIERO et YATES, *Proc. Soc. Exptl. Biol.*, **41** : 272, 1939.
39. CO TUI, SCHRIFT et RUGGIERO, *Proc. Soc. Exptl. Biol.*, **41** : 533, 1939.
40. CO TUI, F. W., et SCHRIFT, M. H., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.* **42** : 549-552, 1939.
41. LEES, J. C., et LEVY, G. A., *Brit. Med. J.*, 4132, 430, 1940.

42. GRAY, J. S., WIECZOROWSKI. E., CYLMER, C. U., et ADKINSON, J. L., *Am. J. Physiol.*, **129** : 589-596, 1940.
43. WALTER, C. W., *Ann. of Surg.*, **112** : 603, 1940.
44. MORGAN, Herbert R., *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, **43** : 529-532, 1940.
45. MORGAN, Herbert R., *J. Immunol.*, **41** : 161-180, 1941.
46. CENTANNI, Eugenio, *Deut. Med. Woch.*, **66** : 263-265, 1940.
47. PAROCHA, C. L., MALIK. K. S., et PAUL, B. M., *Indian Med. Gaz.*, **76** : 216-218, 1941.
48. Co TUI et WRIGHT, *Ann. of Surg.*, **116** : 412, 1942.
49. Co TUI, F. W., et SCHRIFT, M, H., *J. Lab. Clin. Med.*, **27** : 569-575, 1942.
50. FAVORITE, Grant O., et MORGAN, Herbert R., *J. Clin. Investigation*, **21** : 589-599, 1942.
51. CHAPMAN, Cicily J., *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **15** : 361-366, 1942.
52. SCHRADE, Werner, *Z. Ges. exptl. Med.*, **110** : 518-534, 1942.
53. WELCH, Henri, CALVERY, Herbert O., McCLOSKEY W. T., et PRICE, C. W., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **32** : 65-69, 1943.
54. GERSHENFELD, Louis, *Am. Jour. Pharm.*, 5-17, 1943.
55. McCLOSKEY, W. T., PRICE, Clifford W., Van WINKLE, Walton, Jr., WELCH, Henry, et CALVERY, Herbert O., *Am. Pharm. Assoc.*, **32** : 69-73, 1943.
56. GERSFELT, J., RASMUSSEN, O., et SMITH, U. F. L., **105** : 465, 1943.
57. YOUNG, E. G., et RICE, *J. Lab. & Clin. Med.*, **29** : 735, 1944.
58. Co TUI, F. W., *J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Pharm.*, Ed. 5, 60-66, 1944.
59. HENDERSON, D. W., CHALLINER, S. W., et WILSON, J., *Biochem. J.*, **34** : 307, 1940.
60. FREEMAN, G. C., CHALLINER, S. W., et WILSON, J., *Biochem. J.*, **34** : 307, 1940.
61. YOUNG, Gordon E., et HAWKINS, W. W., *J. Pharmacol.*, **81** : 10-16, 1944.
62. ROBINSON, Eugene S., et FLUSSER, Bertrand A., *J. Biol. Chem.*, **153** : 529-534, 1944.

63. Co TUI, F. W., HOPE, D., SCHRIFT, M. H., POWERS, J., WALLEN, Arthur et SCHMIDT, Lilly, *J. Lab. Clin. Med.*, **29** : 58-62, 1944.
64. MENKIN, Valy, *Science*, **100** : 337-338, 1944.
65. BOSE, B. C., et AHUJA, M. L., *Ind. J. Med. Research*, **32** : 9-14, 1944.
66. SHAH, M. A., *Indian Med. Gaz.*, **79** : 508, 1944.
67. BERRY, H., *Pharm. J.*, **154** : 94-96, 1945.
68. WELCH, Henry, PRICE, Clifford W., CHANDLER, Velma L., et HUNTER, Albert C., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **34** : 114-118, 1945.
69. ZITTLE, Charles A., DEVLIN, Henry B., RODNEY, Gertrude, et WELCKE, Marianne, *J. Lab. Clin. Med.*, **30** : 75-79, 1945.
70. TEMPLETON, J. A., CLIFTON, C. E., et SEEBERG, V. P., *Arch. Dermatol., Syphilol.*, **51** : 205, 1945.
71. CARVALHO, L. Silva, *Noticias Farm.*, (Portugal) **II** : 224-240, 1945.
72. CAMPBELL, Dan H., et CHERKIN, Arthur, (Calif. Inst. Tech., Pasadena), *Science*, **102** : 535-536, 1945.
73. CAMEJO, Evelio Gomez, *Esculea farm.*, **8** : 11, (sept.-oct.) 1945.
74. BANDELIN, F. J., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **34** : 48-51, 1945.
75. KUNA, Samuel, EDISON, Ann O., et BUTZ, Charles, (Merck Inst. Therapeutic Research, Rahway, N. J.), *J. Am. Pharm. Assoc.*, **35** : 59-63, 1946.
76. Sister M. CLARA FRANCIS, *Hospital Progress*, Official Journal of the Catholic Hospital Association of United States and Canada, (sept.) 1946.
77. TODD, J. P., LAURIE, J. T., et MILNE, G. R., (Royal Tech. College, Glasgow), *Chemist and Druggist*, **145** : 536-538, 1946.
78. TODD, J. P., et MILNE, G. R., (Royal Technical College, Glasgow), *Pharm. J.*, **156** : 157-158, 1946.
79. TODD, J. P., MEARNS, J. T., et MILNE, G. R., (Royal Technical College, Glasgow), *Pharm. J.*, **156** : 158-159, 1946.
80. CHRISTENSEN, Erik Bové, (Pharmacy of the Bispebjerg Hospital, Copenhagen), *Dansk Tids. Farm.*, **20** : 101-115, 1946.
81. HOWARD, F., et SPOONER, E. C. R., *Chemistry and Industry*, 186-188, 1946.
82. TONNESEN, M., et VESTERDAL, J., *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, **2** : 57-68, 1946.

83. CHRISTENSEN, E. B., *Quarterly Journal and Year Book of Pharmacy*, vol. XIX, p. 209, 1946.

84. BRINDLE, Harry, et RIGBY, Gerald, *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **19** : 302-309, 1946.

85. MOLITOR, Hans, GUNDEL, Mary E., KUNA, Samuel, et OTT, Walter H., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **35** : 356-363, 1946.

86. WARREN, Marshall R., et WERNER, Harold W., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **35** : 257, 1946.

87. ROTHENHEIM, Sathe, et LIMAYE, *Pharm. Acta Helvetica*, **22** : 673, 1947.

88. GEORGI, Carl E., *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. Ed. **36** : 95, 1947.

89. COLLIER, H. O. J., et PARIS, Sheila K., *Quarterly Journal and Year Book of Pharmacy*, vol. XX, p. 444, 1947.

90. DORCHES, et BOUTHIER, *Annales pharmaceutiques françaises*, **10** : 627, (déc.) 1947.

91. *The British Pharmacopoeia*, p. 77, 1948.

92. TAUB, Abraham, et HART, Fanchon, *J. Am. Pharm. Assoc.*, Sci. Ed. **37** : 246-250, 1948.

93. GUILLOT, Marcel, Produits pharmaceutiques, **3** : 55-60, 113-118, 1948.

ANALYSES

C. L. HINKEL. **Unresolved pneumonia : an exclusion diagnosis.** (Pneumonie non résorbée : diagnostic d'exclusion.) *Am. Journ. of Rœntgen & Radium Therapy*, **61** : 335, (mars) 1949.

• Le radiologiste joue un grand rôle en diagnostiquant, en classifiant et en suivant l'évolution d'une pneumonie.

Chez le pneumonique, l'évolution clinique terminée, on fait ordinairement prendre une radiographie de contrôle. Le cliché montre souvent des ombres persistantes au niveau du poumon malade. Le radiologiste est alors tenté de suivre la loi du moindre effort et d'étiqueter ces lésions : *pneumonie non résorbée*. L'auteur est d'avis que c'est là une grave erreur et qu'on doit s'efforcer de traiter et de suivre le malade jusqu'à ce que ces ombres anormales soient disparues ou clairement expliquées.

Pour le radiologiste, le diagnostic d'une pneumonie repose sur l'image causée par l'exsudat et la guérison dépend de la résorption de cet exsudat. Il y a des pneumonies alvéolaires, interstitielles ou mixtes, selon que l'exsudat est intra-alvéolaire (pneumonie franche), extra-alvéolaire (pneumonie à virus) ou intra- et extra-alvéolaire (broncho-pneumonie).

Dans la pneumonie alvéolaire, la résolution est ordinairement complète. Dans les deux autres variétés de pneumonie, les bronches et les bronchioles sont souvent lésées, empêchant l'évacuation complète de l'exsudat ; une obstruction bronchique produit alors de l'atelectasie. L'organisation de l'exsudat en fibrose peut légitimement s'étiqueter *pneumonie non résorbée*, mais on ne peut dire la même chose, s'il s'agit d'atélestasie ou de bronchiectasie.

Un groupe de médecins anglais ont trouvé que dans 38 cas de pneumonie non résorbée, dix-huit avaient des bronches obstruées par un bouchon de mucus, huit étaient porteurs d'un cancer bronchogène, 5 étaient des bronchiectasiques et, chez deux, on a trouvé des corps étrangers intrabronchiques.

L'auteur rapporte deux cas de pneumonie non résorbée. Chez l'un, il y avait obstruction bronchique par du mucus ; chez l'autre, un corps étranger était en cause.

L'atélectasie et la stagnation des sécrétions bronchiques sont souvent la cause de dilatation bronchique subséquente et ces faits sont bien démontrés dans la littérature médicale. Le dépistage précoce et le traitement de l'atélectasie préviendront donc ces bronchiectasies.

Lorsqu'on analyse les images radiologiques post-pneumoniques, il est bon de se rappeler qu'avant l'épisode pneumonique aigu, le patient pouvait avoir une bronchiectasie, une tuberculose, une sténose bronchique ou autre affection pulmonaire. Souvent une infection étiquetée pneumonie atypique n'est qu'un épisode aigu survenant chez un porteur de dilatation bronchique. L'auteur est d'avis qu'une pneumonie qui ne se résorbe pas au bout de trois semaines n'est pas une pneumonie.

Dans la grande majorité des cas, c'est le radiologiste qui découvre ces images persistantes, qui les interprète et c'est lui qui doit guider le médecin dans ses efforts pour guérir le malade.

Si une ombre radiologique persiste après une pneumonie clinique, le radiologiste doit prendre les moyens nécessaires pour préciser le diagnostic.

En premier lieu, l'examen fluoroscopique, les radiographies en positions latérale et oblique élimineront un épaississement pleural, une collection interlobaire, une atélectasie marginale, un infarctus pulmonaire.

Deuxièmement, la bronchoscopie pourra découvrir un corps étranger, une tumeur, une sténose ou des phénomènes inflammatoires. La bronchoscopie pourra être thérapeutique, si du mucus et des sécrétions sont aspirées, si des bronches rétrécies sont dilatées et désinfectées.

En dernier lieu, la bronchographie sera pratiquée, si on n'a pas encore résolu le problème, si on suspecte une bronchiectasie ou si on désire voir les petites bronches ou les bronchioles.

Le docteur Hinkel termine en disant qu'on n'est pas justifiable de n'utiliser le terme de pneumonie non résorbée que lorsque l'arbre trachéo-bronchique est trouvé intact et normal.

Robert LESSARD.

Esben KIRK et Sven Ancher KVORNING. **Hypométabolisme. Étude clinique de 308 cas.** Einar Munksgaard, Copenhague, 1946.

Les auteurs étudient 308 malades ayant un métabolisme abaissé. Dans 18 cas, moins de 6 pour cent, il s'agit de myxœdème authentique. Dans un autre cas, l'abaissement du métabolisme trouvait son explication dans un myxœdème congénital et, dans onze cas, l'abaissement du métabolisme était consécutif à un traitement chirurgical ou radiothérapique pour hyperthyroïdie.

Dans 44 cas, ou 14 pour cent des malades de cette série, l'hypométabolisme coïncidait, selon toutes les apparences, avec une réduction forcée des activités, à cause d'une maladie chronique, comme, par exemple, une arthrite rhumatoïde, une maladie du système nerveux ou

une convalescence prolongée, après une maladie organique quelconque, qui expliquaient la diminution du métabolisme.

Dans un troisième groupe de 41 cas, 13 pour cent des sujets de cette série, l'hypométabolisme semblait résulter d'une nutrition déficiente. La dénutrition compliquait une maladie organique ou une anorexie mentale.

Le quatrième groupe comprenait soixante-quatre femmes qui avaient subi une castration chirurgicale ou radiothérapique et des jeunes femmes ayant des menstruations peu abondantes, irrégulières, et des symptômes de ménopause précoce.

Dans un cas, l'hypométabolisme accompagnait une sclérodermie et, dans quinze autres cas, une psychose ou une dépression grave. Dans quatre cas, il s'agissait d'amputés chez qui la cause de l'hypométabolisme est évidente.

Pour les 104 autres cas, 36 pour cent des malades de cette série, les auteurs ne trouvèrent pas d'explication satisfaisante à l'hypométabolisme. Vingt et un de ces individus jouissaient d'une bonne santé physique et psychique. Les auteurs parlent d'un hypométabolisme physiologique.

La médication thyroïdienne améliora, subjectivement et objectivement, tous les cas de myxœdème, mais seulement 20 pour cent des autres cas d'hypométabolismes furent améliorés objectivement, tandis que 35 notèrent une amélioration subjective.

En conclusion, nous pouvons dire que la très grande majorité des individus ayant un métabolisme abaissé ne souffrent pas de myxœdème. Il est impossible, à l'heure actuelle, de préciser le rôle de la thyroïde dans les cas d'hypométabolisme sans myxœdème, mais le simple fait de trouver un métabolisme abaissé ne suffit pas pour incriminer cette glande. Un métabolisme très abaissé est compatible avec un état de santé satisfaisant.

Marcel GUAY.

Paul KLEMPERER. **Disease of the collagen system.** (Maladie du tissu collagène.) *Bull. New York Acad. Med.*, **23** : 581 (octobre) 1947, in *Quaterly Review of Derm.*

Le tissu collagène est habituellement considéré, dans toutes les parties du corps humain, comme un système ayant une structure et une fonction uniformes.

Au point de vue constitution, il comprend les cellules, les fibres et une substance homogène qui en fait la charpente. Quand on le porte à l'ébullition on en recueille de la gélatine. Il a pour fonction de réunir les tissus entre eux et de leur constituer un support mécanique. Toutefois, il jouerait aussi un rôle important dans le métabolisme de l'eau et du sel et dans les échanges des électrolytes du sang dans les tissus parenchymateux.

Dans le passé, les maladies affectant le tissu collagène ont été considérées comme des troubles des organes où les lésions étaient le plus mar-

quées. C'est ainsi que le lupus érythémateux disséminé et la sclérodermie ont été interprétés comme des maladies de la peau.

L'auteur signale les recherches qui ont été faites pour démontrer que ces deux maladies sont des maladies de système. On a tendance à interpréter le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, la péri-artérite noueuse et la fièvre rhumatismale comme des maladies autonomes du système collagène. La lésion histo-pathologique qui leur est commune est constituée par une transofrmation fibrinoïde des fibres du collagène. L'auteur cite l'opinion de ceux qui acceptent cette dégénérescence fibrinoïde comme une réaction allergique tissulaire. L'auteur rapporte aussi les constatations de ceux qui ont observé la dégénérescence fibrinoïde alors qu'on ne pouvait suspecter une origine allergique.

L'auteur, enfin, signale la différence qui existe au point de vue clinique et histo-pathologique entre ces diverses maladies pour conclure que, malgré que la dégénérescence fibrinoïde du tissu collagène soit commune aux quatre maladies déjà citées, cela n'est pas suffisant pour affirmer que le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, la péri-artérite noueuse et la fièvre rhumatismale sont identiques, ni même qu'elles sont des maladies ayant des relations entre elles.

Il suggère fortement que les recherches se poursuivent, afin d'arriver une connaissance plus parfaite de ce problème intéressant.

Émile GAUMOND.

E. T. TYLER. **Use and misuse of endocrine therapy in sterility.**
(Emploi et abus de la thérapeutique endocrinienne dans la stérilité.)
J.A.M.A., **139** : 560, 1949.

La stérilité est une problème très complexe. Il semble que, jusqu'à aujourd'hui, on a attaché une importance exagérée aux facteurs endocriniens dans l'étude de cette question, alors qu'en réalité les troubles hormonaux ne sont pas les causes les plus importantes. Winson, dans une étude portant sur 257 cas de stérilité, chez la femme, a constaté que la cause la plus fréquente est l'obstruction tubaire (54 pour cent des cas). Le facteur endocrinien n'interviendrait que dans 20 à 25 pour cent des cas de stérilité. En fait, la majorité des cas de stérilité ne relèvent pas d'une seule cause, mais de facteurs complexes.

CHEZ LA FEMME

Défaut d'ovulation :

Le défaut d'ovulation est un des diagnostics le plus souvent portés dans la stérilité. Pour l'affirmer avec certitude, il faut faire une biopsie de l'endomètre, douze heures après le début des menstruations. Sur 335 biopsies, 23 seulement présentaient des indices de cycle anovulaire. Le traitement est décevant. Les extraits glandulaires actuellement employés sont les hormones gonadotropiques extraites directement de

l'hypophyse ou extraites du sérum de jument gravide. Malheureusement, ces préparations sont actuellement mal standardisées et peu fiables.

Utérus infantile :

L'infantilisme génital est une cause fréquente de stérilité. Le traitement peut être réalisé avantageusement avec le stilbestrol, à la dose de 5 milligrammes par jour.

Insuffisance du corps jaune :

Le traitement peut se faire de deux manières : soit en stimulant la sécrétion du corps jaune par l'hormone gonadotropique du chorion (prolan B), soit en faisant une thérapeutique de substitution par la progestérone, à la dose de 10 milligrammes par jour en injections intramusculaires pendant dix jours, avant la date présumée des menstruations.

Avortement habituel :

Lorsque la cause est attribuable à des avortements répétés, le traitement par la progestérone seule donne peu de résultat. Il vaut mieux associer la progestérone et un estrogène, administrés conjointement, dès les premiers mois de la grossesse. La dose est de 10 milligrammes de progestérone et 1 milligramme d'œstrone donnés en injections, trois fois par semaine.

Hypothyroïdie :

L'hypothèse de l'hypothyroïdie a été beaucoup trop généralisée. Il faut instituer un traitement à base d'extraits thyrodiens uniquement dans les cas où il y a des signes évidents d'insuffisance thyroïdienne.

CHEZ L'HOMME

Les causes de la stérilité chez l'homme sont nombreuses, variées, le plus souvent obscures et le traitement en est habituellement peu satisfaisant.

Impuissance sexuelle :

Dans la majorité des cas, il s'agit d'impuissance d'origine psychique. S'il s'agit réellement d'impuissance sexuelle d'origine endocrinienne, avec des signes évidents d'hypogonadisme, le traitement doit être à base de testostérone, à la dose de 25 milligrammes trois fois par semaine.

Déficience séminale :

On obtient parfois certains résultats en employant les hormones gonadotropiques. Il faut se rappeler que le testostéronne n'a aucune action sur la spermatogénèse. Dans bien des cas, il existe au niveau des tubes

seminifères des lésions irrémédiables qui ne justifient aucune thérapeutique.

Il semble y avoir certains avantages à donner des vitamines B et A pour activer la fonction spermatogénique.

CONCLUSIONS

L'efficacité de l'hormonothérapie dans le traitement de la stérilité, est fortement limitée, parce que :

1° La majorité des cas de stérilité ne sont pas d'origine endocrinienne ;

2° Plusieurs des préparations hormonales employées sont douées de peu d'efficacité ;

3° Le diagnostic précis de la nature endocrinienne de la stérilité est très difficile.

Antonio MARTEL.

Richard V. EBERT, Paul S. HAGEN et Craig W. BORDEN. **The mechanism of shock in peritonitis. A study of the hemodynamics of shock occuring in peritonitis experimentally produced in dogs.** (Le mécanisme de l'état de choc dans les péritonites. Étude des facteurs hémodynamiques de l'état de choc au cours d'une péritonite expérimentale chez le chien.) *Surgery*, **25** : 399-404, (mars) 1949.

Au cours de la guerre, on a remarqué la fréquence d'un état de choc sévère et irréversible comme complication des plaies abdominales contaminées de fèces. Certains patients, qui semblaient d'abord réagir favorablement à la thérapeutique instituée, faisaient une seconde chute de pression, qui ne cédait plus aux transfusions subséquentes, malgré la restauration de la masse sanguine à son volume initial.

Les auteurs expérimentent chez des chiens anesthésiés au pentothal de sodium. Par une courte incision abdominale sur la ligne blanche, ils injectent dans la cavité péritonéale 50 c.c. d'une faible suspension de matières fécales diluées dans du soluté physiologique.

Un premier groupe de 7 chiens non traités entre dans un état de choc grave en 3 à 10 heures. Les auteurs observent une chute de la pression artérielle, de l'hémoconcentration, une réduction du plasma, une réduction du débit cardiaque, et une légère augmentation de la résistance périphérique. Après la mort, on recueille dans la cavité abdominale de 350 à 550 c.c. de liquide contenant une moyenne de 2 g. 5 de protéine.

Un deuxième groupe, comprenant 3 chiens, que les auteurs jugent insuffisamment traités puisqu'on observe chez eux une réduction du

plasma et de l'hémoconcentration, se comporte exactement comme le premier groupe.

Dans un troisième groupe, par des injections répétées de sang et de plasma, on réussit à maintenir une masse sanguine relativement normale. Cependant, ces animaux n'en font pas moins une importante chute de pression artérielle en 6 à 11 heures. Ces sujets sont très malades et habituellement dans un état semi-comateux. Le volume du plasma est normal ou très peu diminué, il n'y a pas d'hémoconcentration et le débit cardiaque est maintenu à son niveau initial ou même amélioré. Par contre, la résistance périphérique est considérablement réduite. La culture du sang révèle la présence de bacilles du groupe intestinal. Notons enfin que la survie de ces animaux n'est nullement prolongée par les transfusions : les animaux traités meurent dans le même délai que les animaux témoins.

Les auteurs formulent les conclusions suivantes :

1. L'introduction de fèces dans la cavité péritonéale de chiens anesthésiés engendre un état de choc fatal consécutif à une péritonite ;
2. Chez les témoins non traités, la perte de plasma au péritoine est suffisante pour expliquer la réduction du débit cardiaque et la chute de la pression artérielle à l'origine de l'état de choc ;
3. Chez les animaux traités par des transfusions suffisantes pour maintenir constants le volume sanguin et le débit cardiaque, les auteurs attribuent la chute de la pression artérielle et, consécutivement, l'état de choc, à la chute de la résistance périphérique principalement par vasodilatation de l'aire splanchnique ;
4. Les auteurs insistent sur l'importance des deux facteurs impliqués dans la pathogénie de cet état de choc : la perte de plasma au péritoine, la vasodilatation de l'aire splanchnique. Cette double pathogénie rend compte de l'inefficacité des transfusions répétées.

G.-A. BERGERON.

R. C. COGSWELL, M.D., L. SCHIFF, M.D., S. A. SALFI, M.D., D. F. RICHFIELD, M.D., C. W. KUMPE, M.D., et E. A. GALL, M.D. **Biopsie du foie par ponction.** *The Journ of the Am. Med. Assoc.*, (mai) 1949.

Durant les quatre dernières années, au *Cincinnati General Hospital*, des biopsies du foie par ponction furent pratiquées 403 fois sur 345 patients.

Les patients furent préparés par administration de 50 mgr de démérol s.c. une demi-heure avant la biopsie. Un foie qui déborde de 5 cms le rebord costal peut être atteint par voie antérieure ou transpleurale, tandis qu'un petit foie est atteint par la ligne axillaire antérieure ou moyenne droite. Dans notre groupe de patients la voie axillaire fut utilisée 328 fois contre 75 fois par la voie antérieure.

Technique :

On délimite la face supérieure du foie habituellement sur la ligne axillaire antérieure. On choisit l'endroit propice que l'on désinfecte. L'opérateur, portant des gants stériles, infiltre la peau, les muscles intercostaux, la plèvre, le diaphragme, la capsule de Glisson et la substance hépatique, avec de la procaine à 2%. Habituellement, 8 c.c. sont suffisants. Le patient doit retenir sa respiration en expiration.

La peau est incisée et on introduit par l'orifice d'incision l'aiguille de Vim-Silverman. L'aiguille est enfoncée à une profondeur d'environ 6 cms, et elle demeure dans la substance hépatique pendant 5 à 10 secondes, puis elle est retirée. Immédiatement après la ponction, on administre 10 mgr de vitamine K par voie parentérale afin d'éviter l'hémorragie.

Indications de la biopsie :

1° Hépatomégalie de cause indéterminée ;
2° Ictère d'origine parenchymateuse ou par obstruction extra-hépatique ;
3° Cancer primitif ou secondaire ;
4° Cirrhoses ;
5° Détermination de l'évolution d'une hépatite ;
6° Appréciation de la thérapeutique ;
7° Dans certaines maladies générales non diagnostiquées.

Contre-indications :

1° Quand le patient ne coopère pas ;
2° Quand la prothrombinémie est trop basse ou qu'il existe un trouble de la coagulation ; la prothrombinémie ne doit pas être en bas de 50 pour cent de la normale (méthode de Quick) ;
3° L'infection de la plèvre ou du lobe inférieur du poumons ;
4° Les ascites, à cause de la mobilité du foie, à moins qu'il y ait eu une ponction par voie abdominale auparavant.
5° Les congestions passives chroniques ; il y aurait encore danger d'hémorragie.

Accidents :

Nous avons observé les accidents suivants, parmi lesquels aucun ne fut sérieux :
1° Une douleur assez légère soit après l'anesthésie, soit au moment de la biopsie ;
2° Une irritation au point de localisation de la biopsie ;
3° L'hémorragie intra-abdominale ; c'est l'accident le plus important, cependant nous n'en n'avons pas observé de sérieuses ;
4° L'hémorragie de la cavité pleurale ;
5° Nous avons observé deux cas de pneumothorax ;
6° Certains patients ont présenté des manifestations nerveuses diverses dues à la crainte.

Importance des biopsies :

Les biopsies que nous avons pratiquées nous ont permis de rectifier 51 diagnostics sur 345 cas, soit 15 pour cent. Il y a danger d'erreur, lorsque la lésion est nettement localisée ou que le matériel d'examen est inapproprié.

J.-P. THIBAULT.

S. Ross TAGGART, Harold L. HIRSH, Franklin D. HENDRICKS, G. Roland GABLE, Michæl A. PUZAK et Aston B. GREAVES. **The treatment of gonorrhea with streptomycin.** (Le traitement de la gonorrhée par la streptomycine.) *Amer. J. of Syp., Gon. & Ven. Dis.*, **33** : (mars) 1949.

En 1946, Putman et ses collaborateurs ont traité 4 cas de gonorrhée avec une dose de 0 g. 1 de sulfate de streptomycine par voie intramusculaire. Ces 4 cas répondirent rapidement au traitement dans les 24 à 48 heures suivantes.

A la suite de ce rapport préliminaire, les auteurs traitèrent 229 cas de gonorrhée par une injection unique de 0 g. 3 à 0 g. 6 de streptomycine. Plus de 90 pour cent de ces cas, observés durant dix jours, furent considérés guéris à la suite de trois cultures négatives. Les échecs, observés avec une dose de 0 g. 3 furent retraités avec succès par une dose de 0 g. 6 de streptomycine.

Aucune réaction toxique cutanée ne fut observée. Quelques patients éprouvèrent une douleur légère à l'endroit de l'injection.

A cause de son pouvoir tréponémicide très peu élevé, la streptomycine possède un avantage sur la pénicilline, puisque, à une dose de 0 g. 5 à 0 g. 6, elle ne peut pas masquer les premiers symptômes d'une syphilis à son début. Un autre avantage de la streptomycine, c'est que son administration consiste en une seule injection intramusculaire de 0 g. 6 en solution aqueuse.

Les auteurs concluent que la streptomycine est un médicament efficace dans le traitement de la gonorrhée, puisque plus de 90 pour cent des 229 cas observés ont répondu favorablement à une seule injection intramusculaire de 0 g. 3 à 0 g. 6 de streptomycine.

Jean GRANDBOIS.

Wilhelm RAAB. **Hypertension and tachycardia due to concussion of the brain.** (L'hypertension et la tachycardie dues à la concussion du cerveau.) *American Heart Journal*, **37** : 237-248, (février) 1949.

L'auteur rapporte l'observation de deux cas de concussion cérébrale qui ont présenté certaines différences dans leurs manifestations neuro-

végétatives. Le premier malade a présenté une hypertension qui s'est maintenue pendant plusieurs semaines et qui a fini par disparaître graduellement. Il y eut en même temps une tachycardie permanente mais aucune élévation thermique significative que l'on aurait pu attribuer au traumatisme cérébral comme tel. Chez le deuxième malade, il y eut plusieurs paroxysmes d'hypertension, de tachycardie et d'hyperthermie alternant avec des périodes à peu près normales, à l'exception de quelques troubles mentaux qui disparaissaient spontanément pour réapparaître et pour une plus longue durée à l'occasion d'une deuxième concussion provoquée.

Ces symptômes ressemblent à ceux qui ont été décrits dans quelques cas de tumeurs cérébrales localisées au voisinage du troisième ventricule (épilepsie autonome du diencéphale) dans des cas d'encéphalite et de poliomyélite de la partie supérieure de la moelle épinière et, enfin, dans des cas d'hypertension essentielle et d'hypertension produite par le phéochromocytome. La comparaison de la symptomatologie de ces symptômes hypertensifs, y compris ceux qui sont dus au traumatisme cérébral, suggère l'idée que tous ces syndromes ont en commun des caractères neurovégétatifs que l'on peut attribuer à une activité excessive des amines sympathicomimétiques (épinéphrine, sympathine et encéphaline).

Pierre JOBIN.

H. E. NIEBURGS et Robert B. GREENBLATT. **Specific estrogenic and androgenic smears in relation to the fetal sex during pregnancy.** (Frottis spécifiques œstrogénique et androgénique en rapport avec les sexe fœtal au cours de la grossesse.) *Am. Journ. of Obstet. & Gynec.*, **57** : 356-363, (février) 1949.

On présente les faits observés dans une série de 89 femmes enceintes chez qui on a fait des frottis vaginaux aux différents temps de la grossesse. On a obtenu des cellules de desquamation de l'épithélium en insérant un coton dans le cul-de-sac vaginal. Les auteurs ont employé la coloration à l'hématoxyline et au carmin pour évaluation supplémentaire du glycogène. Les auteurs présentent les variations que subit le frotti normal au cours de la grossesse.

Dans 6 cas, on a trouvé une augmentation de la cornification sans mucification. Trois d'entre eux se sont vite modifiés avec le traitement. On présente la description des frottis spécifiques œstrogénique et androgénique et l'on discute de leur signification et de leur rapport avec le sexe fœtal. Le frotti cytolytique consiste en un nombre accru de bacilles Doderlein et en la distribution complète du cytoplasme cellulaire avec un noyau intact et l'on croit qu'il accompagne l'activité œstrogénique élevée : ce genre de frotti est associé au sexe femelle chez le fœtus. Le frotti muqueux cornifié est habituellement le type du frotti androgénique caractérisé par des cellules cornifiées avec une substance muqueuse abondante.

Le type glycolytique, avec du glycogène extracellulaire et une glycopénie intracellulaire, est un type extrêmement rare de frotti androgénique : de tels frottis sont associés à un fœtus mâle. L'incidence extrêment faible de frottis spécifiques au cours de la grossesse diminue la valeur de la méthode du frotti vaginal comme moyen de déterminer le sexe. Les résultats, cependant, indiquent que les taux de l'hormone maternelle changent selon le sexe fœtal. La source d'augmentation particulière d'hormones est probablement le fœtus lui-même, mais les cas qui ne manifestent pas ces changements spécifiques ou qui donnent des erreurs peuvent être expliqués par le fait que les hormones maternelles masquent celles du fœtus.

Pierre JOBIN.

J. Edward BERK, Harry SHAY, Joseph A. RITTER et Herman SIPLET. **Infectious mononucleosis and infectious hepatitis. Studies bearing on certain resemblances and differences.** (Mononucléose infectieuse et hépatite infectieuse. Étude portant sur certaines ressemblances et dissemblances.) *Gastro-enterrology*, **11** : 658-671, (novembre) 1948.

Ce rapport présente l'étude de 35 malades avec des faits cliniques et des analyses des laboraroires qui prouvent l'hépatite infectieuse (à virus) et la mononucléose infectieuse. On a choisi avec soin 12 cas de maladies aiguës pour montrer certaines ressemblances et dissemblances dans les deux cas. Selon les auteurs, l'étude en série du comportement de l'anticorps hétérophile, les tests de floculation et les tests de certaines fonctions hépatiques ont montré dans ces syndromes les ressemblances et les dissemblances suivantes :

1° De grandes augmentations dans le titre de l'anticorps hétérophile surviennent rarement dans l'hépatite infectieuse contrairement à ce qui se passe dans la mononucléose infectieuse ;

2° L'agglutinine dans le sérum des cas d'hépatite infectieuse diffère de celle de la mononucléose infectieuse par son absorbabilité par le rein du cobaye :

3° Dans les deux cas d'hépatite et de mononucléose infectieuses, les tests de floculation du sérum (cholestérol céphaline, l'or colloïdal, thymol, etc.) ont montré une tendance très nette à être positifs de bonne heure et à rester positifs pendant longtemps ;

4° La fonction hépatique mesurée par le taux de cholestérol estérifié, par rapport au cholestérol total, est bien moins souvent anormale dans la mononucléose infectieuse que dans l'hépatite infectieuse ; de même dans la mononucléose infectieuse, où l'excrétion de sulfobromophthaléine est bien anormale ;

5° Les résultats suggèrent que dans la mononucléose infectieuse, bien plus clairement que dans l'hépatite infectieuse, les phénomènes de floculation sont associés avant tout à des altérations des protéines

sériques et peut-être aussi des lipides ; ils paraissent être en rapport avec les changements hépatiques proportionnellement au fait que ces troubles contribuent à modifier les protéines et les lipides du sérum ;

6° La phosphatase alcaline du sérum montre une activité plus grande dans la plupart des cas de mononucléose et d'hépatite infectieuses au cours du premier mois de la maladie. Cependant, comme la plupart des cas de mononucléose présentaient de l'ictère et que ceux d'hépatite n'en présentaient pas, les mécanismes de production d'hyperphosphatasémie ne peuvent pas être identiques dans les deux maladies. On peut parfois trouver un taux élevé de la phosphatase alcaline du sérum chez les malades indemnes de jaunisse qui présentent de la mononucléose infectieuse.

Pierre JOBIN.

J. D. MURPHY. **Streptomycin in pulmonary tuberculosis surgery.** (La streptomycine dans la chirurgie de la tuberculose pulmonaire.) *Surg., Gynec. & Obstet.*, **87** : 546-548, (novembre) 1948. L'auteur a travaillé en collaboration avec le département de chirurgie de *Veterans' Administration Hospital*, Oteen, N.C.

Murphy dit que l'armée et la marine ont conduit en coopération l'étude de l'action bactériostatique de la streptomycine sur le bacille tuberculeux. On a demandé aux divisions chirurgicales des 47 unités, qui ont participé à cette étude de recherches, à savoir si la streptomycine apporte quelque protection contre les réactivations ou les extensions postopératoires et contre le développement de l'empyème chez les malades qui ont subi une thoracoplastie et une résection pulmonaire pour tuberculose.

Ils ont commencé ce programme en janvier 1947. A partir de ce moment, on a donné de la streptomycine à titre préventif, à tous les deux malades opérés de thoracoplastie et à chaque opéré soumis à une lobectomie et à une pneumonectomie. On a eu l'impression que, dans les circonstances, on n'était pas justifié d'utiliser des contrôles dans les cas de résection pulmonaire.

Au commencement, on a donné 2 grammes de streptomycine par jour, par voie intramusculaire, en cinq doses. Le 15 octobre 1947, on a abaissé les doses quotidienne, divisées en deux doses de 0.5 gr. chacune à 12 heures d'intervalles. On a cherché ainsi à éviter autant que possible le développement de la résistance au médicament. Dans les deux séries, on a administré le médicament pendant une semaine avant chaque opération et deux semaines après.

Comme l'intervalle ordinaire entre les temps de thoracoplastie a été de trois semaines et que le nombre des temps a été de trois, moyenne par malade, l'administration continuelle de la streptomycine pendant neuf semaines a été la règle dans la série de thoracoplastie.

L'auteur présente les résultats de l'étude concernant la protection que la streptomycine a apportée à 1,347 temps de thoracoplastie et à 129 résections plumonaires pour tuberculose.

Il en arrive à la conclusion qu'on ne devrait pas donner de streptomycine comme mesure de routine aux opérés de thoracoplastie, mais qu'on devrait la réserver pour quelques malades de risque opératoire douteux, chez qui la maladie est plus étendue et exsudative qu'on ne croit ordinairement convenable pour la chirurgie.

L'usage de la streptomycine est cependant obligatoire avant aussi bien qu'après la résection pulmonaire pour tuberculose.

Pierre JOBIN.

M. MILLER, et J. H. OLWIN. **The results of the pneumogastric resection in chronic peptic ulcer.** (Les résultats de la resection du pneumogastrique dans l'ulcère peptique chronique.) *Archives of Surgery*, **57** : 353-360, (septembre) 1948. Les auteurs ont travaillé en collaboration avec l'Hôpital des vétérans, de Hines, Ill., et le *Presbyterian Hospital*, de Chicago.

Miller et Olwin essaient d'évaluer les résultats de la vagotomie pratiquée depuis deux ans et demi chez 101 malades dont 66 furent opérés à l'Hôpital des vétérans, à Hines, Ill., et 35 au *Presbyterian Hospital*, à Chicago. Cela comprend le travail de 18 chirurgiens, tous membres de l'*American Board of Surgery* et de plusieurs médecins de ces institutions.

La plupart de ces 101 malades présentaient une vieille histoire d'ulcère peptique chronique et, pour une raison ou pour une autre, ne s'étaient pas améliorés par le traitement médical. La moyenne souffrait depuis 10 ans et le plus long depuis 40 ans. Il y avait 87 ulcères du duodénum, 5 de la petite courbure de l'estomac et 8 sur la bouche de gastro-entérostomie ou de gastrectomie. 47 présentaient une histoire d'hémorragie (et plusieurs à répétition) ; 26 avaient eu des perforations et 26 montraient de l'obstruction clinique et radiologique. Ils représentaient, de toute façon, des situations dans lesquelles on appelle un chirurgien pour décider de pratiquer soit une gastroentérostomie, soit une gastrectomie partielle ou une vagotomie au-dessus ou au-dessous du diaphragme.

Ils ont pratiqué 29 fois l'incision transthoracique et 72 fois l'incision abdominale.

Dans la plupart des cas, les suites opératoires furent faciles. Ils ont toujours laissé en place le tube de Levine pendant trois ou quatre jours. Ils ont pratiqué le lever précoce. Quelques malades ont présenté un petit exsudat pleural et de la douleur dans la poitrine pour plusieurs jours mais, un seul a vraiment souffert pendant des mois après l'opération. Une femme a présenté de la dysphagie pendant une semaine environ et une autre présenta un iléus paralytique qui a disparu rapidement. Le

ballonnement abdominal a été assez général mais n'a pas duré longtemps ; seule la diarrhée a été plus tenace et est le plus ennuyeux de tous les symptômes : on en a trouvé chez 39 malades dont 30 durant quelques jours ; 2 durant plusieurs mois et 7 en permanence.

Il n'y a pas eu de mort. On n'a pu retracer que 92 malades car 9 avaient quitté Chicago sans laisser d'adresse. Il y eut 76 très bons résultats, 13 bons et 3 mauvais.

Les auteurs ont conclu que la vagotomie, dans des cas bien choisis, a maintenant une place définitive dans le traitement chirurgical des ulcéreux qui n'ont pas bien répondu au traitement médical.

Pierre JOBIN.

M. PRINTZMETAL, H. C. BERGMAN, H. C. KRUGER, SCHWARTZ, SIMKIN et SOBIN. **Studies on the coronary circulation. III. Collateral circulation of beating human and dog hearts with coronary occlusion.** (Études sur la circulation coronarienne), *Am. Heart J.*, **35** : 689, 1948.

Il y a une circulation collatérale normale dans le cœur de l'homme, parce que, aussitôt après l'occlusion d'une coronaire, la région ischémiée se remplit de sang par les anastomoses intercoronariennes. Bien que le sang y soit moins abondant, cette circulation favorise quand même la guérison de l'infarctus du myocarde et prévient souvent la rupture et la dilatation. Les auteurs ont étudié cette circulation par l'injection de substances radio-actives chez l'homme et chez le chien. Voici leurs conclusions : l'infarctus est rare dans le ventricule droit ; l'infarctus est plus étendu du côté de l'endocarde que du côté du péricarde. Ils ont utilisé le phosphore P 32 par voie veineuse chez les moribonds, après l'occlusion des coronaires, et chez les chiens, après ligature des deux coronaires.

L'autopsie montre que le sang se distribue uniformément à travers tout le myocarde, même dans la zone infarcisée. La portion sous-péricardique est mieux nourrie par la circulation collatérale que la portion sous-endocardique. Dans le ventricule droit, la circulation collatérale est meilleure que dans le gauche. Elle s'installe rapidement et fonctionne suffisamment pour qu'il n'y ait pas d'accumulation de sang.

L'examen fluoroscopique montre que la circulation dans la zone ischémiée s'établit de la périphérie vers le centre et qu'elle est moins complète du côté endocardique que du côté péricardique.

La radioscopie montre que la circulation est plus rapide dans le ventricule droit que dans le gauche.

Pierre JOBIN.

REVUE DES LIVRES

I. — BIBLIOGRAPHIE

La gelure. Étude clinique — Traitement — Physiologie et anatomie pathologiques, par M. S. VAGLIANO, professeur agrégé des Facultés de médecine de Paris et d'Athènes. Préface du professeur Léon BINET. Un volume de 256 pages, avec 10 planches hors-texte en noir et en couleurs. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e), France.

Cette monographie de la gelure donne pour la première fois une étude complète de la maladie, au point de vue symptomatologique, physiopathologique et thérapeutique. L'auteur divise la symptomatologie clinique et la thérapeutique de la gelure, en deux périodes bien distinctes.

La symptomatologie de la première période, qui dure pendant trois mois, est exposée avec beaucoup de détails et l'infection qui complique assez fréquemment cette première période est également décrite minutieusement dans un chapitre spécial. Grâce à l'étude approfondie de l'infection, du point de vue clinique et laboratoire, son véritable agent est dévoilé.

La symptomatologie de la seconde période diffère complètement de la première. Elle est, de même, clairement analysée, et l'auteur démontre que la lésion vasculaire est la cause principale de sa symptomatologie bruyante.

L'agent infectieux, provocateur des ulcérations chroniques désespérantes pendant cette seconde période, est pareillement révélé.

De cette étude clinique l'auteur obtient facilement la synthèse des différents syndromes, dont chacun résulte d'une lésion d'un certain groupe de tissus.

De cette manière, la thérapie de la gelure part de bases indiscutablement solides, et le médecin traitant peut suivre aisément, dès le début et même plusieurs années après, ces directions curatives.

Les troubles provoqués par l'action du froid sur l'organisme, soit expérimentalement, soit en clinique journalière, sont rapportés avec minutie dans le chapitre de la physiopathologie. Enfin l'histopathologie démontre que, bien que le trouble fonctionnel du début de la gelure soit sérieux, c'est la lésion vasculaire qui joue le plus grand rôle dans la vie des tissus pendant la première période et surtout pendant la durée de la seconde, et qui s'installe même pour la vie chez les sujets atteints de ce mal.

La lésion vasculaire, propre à la maladie, apparaît au moment de l'action du froid et évolue continuellement pendant des années, jusqu'à l'obstruction complète des vaisseaux.

Sur ces bases nouvelles, l'étude de la gelure constitue un précieux document dans la médecine générale.

Précis de médecine infantile, par Clément LAUNAY, médecin des hôpitaux de Paris. Un volume de 1,018 pages, avec 87 figures. (Collection de *Précis médicaux.*) *Masson et Cie,* éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^{e}), France.

Ce nouvel ouvrage remplace, dans la collection de *Précis médicaux,* et *Précis de médecine des enfants,* de Nobécourt, qui a été pendant 30 ans un instrument de travail indispensable aux médecins et aux étudiants.

L'auteur, qui a été de longues années assistant de M. Lesné, à l'hôpital Trousseau, a condensé, sous la forme de Précis, les disciplines disparates qui doivent constituer aujourd'hui le bagage du pédiatre.

La médecine infantile a vu en effet son champ s'élargir : elle ne consiste pas seulement à prévenir et soigner les enfants malades. C'est aussi surveiller, redresser, diriger leur croissance. Aussi l'auteur souligne-t-il certains devoirs du pédiatre. Il doit savoir dépister, à tout âge, les déviations temporaires ou durables du squelette, particulièrement au cours des examens systématiques dans les collectivités d'enfants.

Le pédiatre ne peut, non plus, ignorer ce qui concerne l'intelligence et le caractère : il doit rechercher les causes médicales des anomalies, et diriger l'enfant vers une éducation à sa mesure. Le retentissement des maladies sur le caractère, la conjonction de certains états des plus communs, l'anorexie, l'énurésie, les tics, avec les troubles caractériels et avec l'attitude familiale, l'existence enfin de « fausses maladies » liées surtout au comportement de la famille : autant de problèmes de médecine quotidienne qui se posent au pédiatre. Son rôle d'éducateur est donc important et délicat : c'est là plus affaire de sens commun que de science véritable, et c'est ici l'homme plus que le médecin qui conclut et agit.

Deux disciplines, enfin, sont aujourd'hui nécessaires au pédiatre : l'hygiène et la génétique. Médecin de collectivité, de crèches, de pouponnières, d'écoles, de colonies scolaires, de préventorium, il doit veiller à la protection des malades et des bien portants. Et, depuis plusieurs années, s'impose à lui la nécessité de discerner, dans la recherche des causes, ce qui est héréditaire et ce qui est acquis ; facteurs qui obligent

parfois à pénétrer dans l'ascendance morbide, morphologique et mentale du malade.

Les étudiants, les praticiens, les pédiatres spécialisés eux-mêmes, trouveront intérêt à ce guide pratique dont les 1,000 pages ne groupent que des renseignements directement utiles.

DIVISION DE L'OUVRAGE

Généralités. — Maladies du premier âge. — Maladies infectieuses. — Maladies des voies respiratoires. — Maladies du cœur, du sang et des organes hématopoïétiques. — Maladies de l'appareil digestif. — Maladies des organes génitaux urinaires. — Maladies endocriniennes. — Avitaminoses, Maladies de la nutrition, Maladies allergiques. — Maladies des os. — Maladies cutanées. — Maladies du système nerveux. — Troubles de l'intelligence et du caractère.

Diagnostics pratiques, par Noël FIESSINGER, avec la collaboration de M. ALBEAUX-FERNET, M. AUSSANNAIRE, M. BARIÉTY, G. BOUDIN, R. BOURGEOIS, R. DUPUY, J. FAUVET, M. GAULTIER, L. GOUGEROT, G. LAPEYRE, G. LAURENCE, J. LENÈGRE, J. MALLARMÉ, R. MESSIMY, R. MORICARD, P. OURY, R. PAALM, M. TIFFENEAU, J. TREMOLLIÈRES. Préface du professeur A. LEMAIRE. Un volume de 656 pages avec figures. *Masson & Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI[e]), France.

Plus qu'un autre, un livre de diagnostic vieillit vite, parce qu'il est sensible à la fois au progrès de la clinique, de la thérapeutique et des explorations biologiques. C'est ainsi, pour ne prendre que deux exemples, que le diagnostic des affections pulmonaires s'est, en une dizaine d'années, considérablement modifié par la pratique systématique de la bronchoscopie et l'avènement de la tomographie ; et le diagnostic d'un état méningé ne se pose plus aujourd'hui comme naguère, parce que les sulfamidés, la pénicilline, la streptomycine sont venues successivement en modifier les symptômes, la durée et l'évolution.

Les progrès rapides de la médecine contemporaine rendaient donc nécessaire un nouveau précis de diagnostic : ce livre, qu'il a fait intitulé *Diagnostics pratiques*, est le dernier message du clinicien de l'Hôtel-Dieu. Il est tel qu'il l'avait voulu : moderne et pratique. Pour la plupart des chapitres de la pathologie envisagés, le même ordre d'étude a été maintenu : en face d'une maladie et d'un syndrome, l'auteur envisage successivement comment le reconnaître, comment le distinguer, comment l'expliquer.

Cet ouvrage sera, comme les précédents, un instrument très utile au médecin praticien et à l'étudiant.

DIVISION DE L'OUVRAGE

Généralités. — Processus généraux. — Maladies du tube digestif. — Maladies du foie. — Maladies des reins. — Maladies du cœur. — Maladies du sang et des organes hémopoïétiques. — Maladies du poumon. — Maladies endocriniennes. — Maladies de la peau et des muqueuses. — Maladies du système nerveux.

Les algies des amputés, par A. SLIOSBERG. Un volume de 112 pages, avec 17 figures et 1 planche hors-texte. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI[e]), France.

Les algies des amputés ont souvent fait l'objet d'études partielles, mais, jusqu'ici, aucun travail d'ensemble ne leur avait été consacré. La présente monographie donne une étude clinique et thérapeutique fondée sur l'expérience personnelle de l'auteur, s'étendant sur plusieurs centaines d'observations originales.

Sans entrer dans les considérations théoriques, l'auteur étudie les différents symptômes subjectifs et objectifs, et essaie de dégager le rôle des facteurs étiologiques possibles. Une large part est réservée aux données de l'examen clinique et notamment à la description des troubles réflexes accompagnant les douleurs proprement dites : troubles circulatoires, digestifs, etc.

La deuxième partie de l'ouvrage est consacrée au traitement et en particulier au traitement médical qui, entre les mains de l'auteur, a donné des résultats encourageants, alors que les interventions chirurgicales ne justifient pas toujours les espoirs qu'elles avaient suscités.

DIVISIONS DE L'OUVRAGE

Introduction. — Matériel d'étude. — Le membre fantôme. — Les algies. — L'épilepsie du moignon. — Les irradiations douloureuses. — Les douleurs à distance. — Les facteurs déclenchant ou aggravant les douleurs. — Les troubles réflexes. — L'examen du moignon. — Les Traitements. — Bibliographie.

L'uréthrographie, par R. GUICHARD, radiologiste des hôpitaux de Bordeaux, et H. DUVERGEY, ancien chef de Clinique urologique à la Faculté de Bordeaux. Préface du professeur DARGET. Un volume de 190 pages, avec 165 figures. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI[e]), France.

Pour qui pratique l'uréthrographie, cette exploration devient tellement habituelle qu'elle paraît indispensable pour établir avec certitude

un diagnostic et une thérapeutique appropriée à chaque cas. Bien entendu, c'est la clinique qui déterminera son utilité et ses modalités particulières.

L'uréthrographie doit être faite avec soin et méthode si on veut obtenir des clichés instructifs qui puissent être interprétés utilement par la collaboration étroite de l'urologue et du clinicien. C'est précisément dans le sens de l'association clinique-radiologie intelligemment conçue que ce livre a été écrit. Il représente la mise au point de dix années de travaux et de deux mille examens de malades.

« De notre expérience, écrivent les auteurs, il ressort que l'uréthrographie est une exploration facile, rapide, indolore et en principe anodine, quand elle est pratiquée par des mains entraînées. »

DIVISIONS DE L'OUVRAGE

Introduction. — Historique. — Rappels anatomiques. — Rappels physiologiques. — Technique de l'uréthrographie chez l'homme. — Accidents et contre-indications. — Images radiologiques de l'urèthre masculin normal. — L'uréthrographie rétrograde pendant l'érection. — Spasme du sphincter membraneux. — Malformations uréthrales et chirurgie plastique. — Corps étrangers et calculs de l'urèthre. — Traumatismes de l'urèthre. — Tuberculose uréthro-prostatique. — Infection de l'urèthre et des glandes annexes. — Infection cellulaire d'origine uréthro-prostatique. — Fistules d'origine uréthrale. — Rétrécissements post-blennorragiques, — Tumeurs de l'urèthre. — Tumeurs prostatiques. — Dysectasies du col vésical. — Reflux uréthro-vésiculo-déférentiel. — L'uréthrographie chez la femme. — Bibliographie.

Maladies des femmes enceintes. Éclampsie et éclampsisme, par Henri VIGNES. Un volume de 220 pages, avec 5 figures. *Masson et Cie,* éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Parie (VI[e]), France.

L'éclampsie convulsive est une maladie redoutable qui, faute de soins, comporte une mortalité élevée. Elle est précédée, de façon constante, par une augmentation de la tension artérielle et, de façon très fréquente, par une albuminerie. Ces deux symptômes constituent, avec d'autres symptômes, la prééclampsie ou éclampsisme. L'éclampsie a été, tour à tour, considérée comme une névrose, une néphropatie, une maladie hépatique ; employant un mot périmé, on l'appelle encore toxémie, quoiqu'aucun poison n'ait pu être démontré à son origine. L'auteur insiste sur le fait qu'un trouble vaso-moteur est à l'origine de la maladie. Si celui-ci prolonge ses effets sur le rein, il peut laisser comme séquelle une néphrite chronique ; s'il s'exerce dans certaines conditions sur le foie ou l'encéphale, il détermine des symptômes hépatiques ou des convulsions et des lésions nerveuses définitives. La cause initiale du trouble vaso-moteur doit être cherchée au niveau de l'hypophyse et des noyaux mésencéphaliques.

L'auteur décrit longuement les symptômes et complications classiques de la crise et, organe par organe, les divers troubles fonctionnels dont l'étude a été poussée au cours des dernières années (en particulier les troubles oculaires et endocriniens). Il résume toute la littérature consacrée aux modifications biochimiques humorales. Les données anciennes et nouvelles sur l'anatomie pathologique et sur l'étiologie l'amènent à discuter en détail la pathogénie. Au cours de ces chapitres, il insiste sur deux faits qui dominent la pathologie de l'éclampsie ; l'un est le rôle d'auto-aggravation jouée par la crise (la crise retentit sur la maladie pour l'aggraver) ; l'autre est la fréquence de complications graves et éloignées (ce facteur à retardement est si important qu'il faut en tenir compte au moins autant que du risque de mort immédiat).

M. Vignes étudie, ensuite la prophylaxie de l'éclampsie et de l'éclampsisme, maladies évitables ; mais, pour les éviter, il convient d'employer une technique rigoureuse et de ne pas sous-estimer la difficulté qu'il y a, dans certains cas, à faire cesser le processus morbide. Il passe, ensuite, en revue, très longuement le traitement. A propos du traitement médicamenteux, il cherche à préciser les ressources que comporte chaque médication, son mode d'action et ses indications. Le traitement obstétrical qui se propose de supprimer la répétition des crises pour parer au risque d'auto-aggravation est, ensuite, longuement discuté. Au total, le traitement médical sédatif d'un état éclamptique doit toujours être mis en œuvre, même dans les cas graves. Mais il constitue seulement une épreuve thérapeutique dont il faudra savoir reconnaître l'insuffisance dans certains cas, soit que les symptômes menaçants s'aggravent malgré le traitement, soit simplement qu'ils persistent malgré ce traitement pendant une période plus ou moins prolongée. C'est dans ces cas que l'on peut, en toute légitimité, s'adresser aux méthodes dites activistes, c'est-à-dire à l'interruption de la grossesse.

Il faut savoir préférer une cicatrice utérine à une cicatrice rénale.

Glandes endocrines et syphilis. Schémas cliniques et thérapeutiques, par Paul BLUM, ancien chef de Clinique de la Faculté de médecine ; médecin assistant de l'Hôpital Saint-Louis ; médecin chef de Service de Saint-Lazare. Un volume de 108 pages. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^{e}), France.

La syphilis acquise et la syphilis héréditaire peuvent léser une ou plusieurs glandes endocrines, soit d'une façon directe, en y provoquant des lésions organiques, soit d'une manière indirecte, en déclenchant des troubles fonctionnels.

En outre, dans la production des « grands syndromes endocriniens », dont l'origine et la nature nous échappent, la syphilis peut jouer un rôle déterminant, soit seule, soit associée à d'autres processus étiologiques.

Enfin, au cours de l'évolution de la syphilis et surtout de son traitement, on peut voir apparaître des signes de « dysfonctionnement » d'une ou plusieurs glandes endocrines ; il est nécessaire, pour une thérapeutique

énergique prolongée, de savoir dépister « cliniquement » et « biologiquement » les moindres manifestations endocriniennes.

Cette étude a pour but d'exposer les rapports de la syphilis et de son traitement avec chacune des glandes endocrines, envisagée successivement.

C'est un sujet d'importance pratique et d'actualité.

DIVISIONS DE L'OUVRAGE

Glandes thyroïde et syphilis. — Parathyroïdes et syphilis. — Syndromes surrénaux et syphilis. — Syndromes hypophysaires et syphilis. — Épiphyse et syphilis. — Testicule et syphilis. — Ovaire et syphilis. — Thymus et syphilis. — Pancréas et syphilis. — Syndromes hormonaux et syphilis.

De la puberté à la ménopause. Problèmes d'endocrinologie clinique, par Claude BECLÈRE, M. FERRIER, Guy GODLEWSKI, A.-D. HERSCHBERG, J.-A. HUET. Un volume de 224 pages, avec 11 figures. *Masson et Cie*, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^{e}), France.

Les succès de l'hormonothérapie synthétique ont provoqué la parution d'un nombre considérable de communications scientifiques. De nombreux ouvrages ont été publiés pour fournir des explications aux observations faites par les cliniciens. Une richesse excessive de documents a fait hésiter bien des praticiens sur l'utilisation thérapeutique des hormones et souvent les a déroutés. On trouvera dans ce livre la conception de médecins des hôpitaux libres sur les applications actuelles de l'endocrinologie telles qu'elles ont été présentées au cours de conférences. Ils y ont exposé le résultat de leurs observations cliniques et thérapeutiques, apportant tous leurs soins à revenir constamment à la réalité clinique et à des solutions thérapeutiques immédiatement transposables sur le plan de la pratique courante.

CHAPITRES DE L'OUVRAGE

I. — *Croissance et puberté.*

Neuro-endocrinologie de la croissance normale et pathologique (M. Ferrier). Les quatre hormones utilisées en gynécologie (Cl. Beclère). Les troubles des règles chez les jeunes filles et chez les jeunes femmes (Cl. Beclère).

II. — *L'âge adulte.*

Les conceptions actuelles de la physiologie thyroïdienne (G. Godlewski). Le retentissement endocrinien de la pathologie thyroïdienne

(G. Godlewski). Les acquisitions thérapeutiques en pathologie thyroïdienne (G. Godlewski). L'hyperfolliculinisme en médecine générale (A.-D. Herschberg). Les petites insuffisances hypophysaires de l'adulte (A.-D. Herschberg). La laxité ligamentaire (J.-A. Huet). Le diagnostic et le traitement du syndrome hépato-ovarien (J.-A. Huet).

III. — *La ménopause.*

Les troubles hormonaux chez les femmes avant et après la ménopause (Cl. Beclère). La ménopause masculine (A.-D. Herschberg). Les symptomatologies d'emprunt de la ménopause féminine (J. A. Huet).

Pathologie des zones pulmonaires, par H. WAREMBOURG, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lille, et P. GRAUX, médecin des hôpitaux de Lille. Préface du professeur Jean MINET. Un volume de 142 pages, avec 54 figures et 16 planches hors-texte. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI[e]), France.

La notion des zones pulmonaires est aujourd'hui devenue capitale et on ne peut plus se passer d'elle dans l'interprétation anatomo-clinique des localisations des diverses maladies qui touchent l'appareil pulmonaire.

Ces affections, en effet, dans leur grande majorité, affectent une topographie zonaire, depuis les affections aiguës, pneumonies, congestions pulmonaires, abcès du poumon, infarctus, jusqu'à la tuberculose chronique, en passant par l'atélectasie, l'emphysème, les bronchectasies, les kystes aériens, le cancer, l'actinomycose, le syndrome de Lœffler, etc.

Les auteurs ne se sont pas contentés de montrer par la clinique, la radiologie, la bronchoscopie, comment, le plus souvent, la topographie zonaire s'impose en matière de maladies de l'appareil respiratoire. Ils ont voulu, poussant plus loin leurs recherches, vérifier, par l'anatomie d'abord, par l'anatomie pathologique ensuite, le bien-fondé de leurs conceptions, basées à la fois sur les travaux de divers auteurs et sur leurs propres dissections. Et le chapitre sur l'anatomie des zones et des barrières interzonaires prend ici une toute première importance.

De la lecture de cet ouvrage se dégage la conclusion que la notion de zone pulmonaire, en anatomie comme en clinique, a acquis aujourd'hui droit de cité, tant su la table de Morgagni qu'au lit du malade ou dans la chambre noire du radiologiste. Elle a pris rang, en pneumologie, au même degré que la notion de lobe pulmonaire.

DIVISIONS DE L'OUVRAGE

I. — Notions générales d'anatomie pulmonaire. — II. — Anatomie des zones et barrières interzonaires. Sémiologie clinique et radiologique des maladies zonaires. Aspect endoscopique de la distribution bron-

chique. Le lobe supérieur. Le lobe moyen droit et la lingula. Le lobe inférieur. Scissures pulmonaires et cloisons interzonaires. Bronches et bronchoscopie. — III. Maladies zonaires. Infections zonaires. Obstructions bronchiques à expression zonaire ou lobaire. Maladies diverses à topographie zonaire.

L'ensoleillement dans l'éducation physique et le sport, par le docteur J. BOYER, inspecteur général des Services techniques d'hygiène à la préfecture de police. Ouvrage couronné par le Comité national des sports. Préface du docteur P. ARMAND-DELILLE, membre de l'Académie de médecine. Un volume in-8° de 72 pages. 75 fr. *J.-B. Baillière et Fils*, éditeurs, 19, rue Hautefeuille, Paris (VI^{e}), France.

Les bienfaits du soleil, connus jadis des anciens, ont été longtemps oubliés, mais, au début du XX^{e} siècle, un médecin suisse, Rollier, et un capitaine de vaisseau français, Hébert, se firent les ardents propagandistes de l'ensoleillement. Depuis lors, les bains de soleil sont devenus à la mode, mais certains sujets les pratiquent avec excès et des accidents ont été observés

L'intéressant ouvrage que vient de publier le docteur Boyer — ouvrage qui a été couronné par le Comité national des sports, — sera un précieux guide pour les adeptes de l'éducation physique et des sports.

Dans un premier chapitre, l'auteur montre, à l'aide de données scientifiques indiscutables, les bienfaits de l'ensoleillement, bienfaits évidents, surtout chez l'enfant, mais réels aussi chez les sportifs ; les exercices physiques doivent donc être pratiqués en tenue légère, non seulement pour permettre la liberté des mouvements et pour faciliter l'évaporation de la sueur, mais aussi pour acquérir les bienfaits de l'ensoleillement.

Dans un second chapitre, le docteur Boyer étudie les différents accidents dont les deux principaux sont l'insolation et le coup de soleil. Ce dernier est trop souvent rencontré sur les plages où les sujets s'étendent imprudemment. Les prétendus championnats de brunissement n'ont rien à voir avec le sport, et le nudisme excessif — qui a maints adeptes — n'a pas de fondement scientifique sérieux.

Dans un troisième chapitre, l'auteur expose les indications du soleil, de même que l'entraînement sportif, l'ensoleillement doit être progressif et rationnel. L'exposition sera de durée différente si le sujet est au bord de la mer ou s'il fait du *camping* à la plaine.

Les médecins, les éducateurs sportifs et les adeptes de l'hébertisme, trouveront, longuement exposées dans le livre très documenté du docteur Boyer, toutes les indications permettant d'éviter les divers accidents tout en tirant le maximum de bénéfice de l'ensoleillement.

Problèmes de physiologie comparée. Déductions médicales, par Léon BINET, membre de l'Institut, doyen de la Faculté de médecine de Paris, et F. BOURLIÈRE, assistant à la Faculté de médecine de Paris. Un volume de 86 pages. *Masson et Cie,* éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI[e]), France.

L'homme n'est pas un isolé dans la longue série des formes animales. S'il ne faut pas lui appliquer systématiquement toutes les constatations tirées de l'étude des invertébrés et des vertébrés inférieurs, il n'en estpas moins vrai qu'un grand nombre de phénomènes élémentaires sont communs à tous les étages de la classification zoologique. Enfin, plus on étudie la physiologie des oiseaux et des mammifères, plus on s'aperçoit que les analogies sont nombreuses et qu'un nombre considérable de phénomènes sont communs à tous les homéothermes. La physiologie comparée jette donc un jour nouveau sur nombre de problèmes. Les auteurs ont choisi dans le domaine de la physiologie comparée des animaux, quelques questions particulièremen intéressantes.

CHAPITRES DE L'OUVRAGE

I. — Principe et exemples de la méthode des tests biologiques ;
II. — La sensibilité des poissons aux toxiques et les effets de groupe ;
III. — Les métamorphoses des batraciens et la physio-pathologie thyroïdienne ;
IV. — La longévité des reptiles et le problème de la sénescence ;
V. — Les oiseaux et la physiologie sexuelle ;
VI. — Les adaptations respiratoires et circulatoires des mammifères plongeurs.

II. — LIVRES REÇUS

LOWYS, Pierre. — **Phtisiologie infantile.** Préface du Pr R. Debré. France, *Éditions médicales Flammarion,* [c. 1947]. 716 p., fig., 25½ cm.

LUTEMBACHER, R. — **Rhumatisme articulaire aigu.** (Maladie de Bouillaud). Paris, *Masson et Cie,* 1947. 438 p., fig., 26½ cm.

MAGITOT, A. — **Physiologie oculaire clinique.** Paris, *Masson et Cie,* 1946. 458 p., fig., 26½ cm.

MAHAUX, Jacques. — **Essai de physiopathologie thyro-hypophysaire.** Études cliniques, thérapeutiques et expérimentales. Préface du Pr E. J. Bigwood. Paris, *Masson et Cie,* 1947. 263 p., fig., 24½ cm. Bibliographie, pp. 257-263.

MALECOT, G. — **Les mathématiques de l'hérédité.** Paris, *Masson et Cie,* 1948. 63 p., 22½ cm.

MALLET-GUY, Pierre. — **La chirurgie biliaire sous contrôle manométrique et radiologique per-opératoire,** par Pierre Mallet-Guy, René Jean-Jean et Pierre Marion. Paris, *Masson et Cie,* 1947. VIII + 138 p., fig., 32 cm.

MALMEJAC, J. — **Médecine de l'aviation.** Bases physiologiques et physio-pathologiques. Paris, *Masson et Cie*, 1948. 333 p., 28½ cm.

MASSART, L. — **Biochimie de médecine.** Paris, *Masson et Cie*, 1947. 71 p., fig., 24 cm. Actualités médicales. Bibliographie, p 69.

MATHIS, C. — **Manuel de pathologie exotique.** Paris, *Presses universitaires de France*, 1948. VIII + 642 p., fig., 24 cm.

MÉRIEL, E. — **Les syndromes douloureux de la fosse iliaque et du flanc droits,** avec 78 fig. dans le texte et hors-texte. Paris, *G. Doin et Cie*, 1945. 374 p. 24½ cm.

MICHON, Paul. — **Introduction à la clinique médicale.** Appareil respiratoire — appareil circulatoire. Paris, *Masson et Cie*, 1947. 294 p., 22½ cm.

MILIAN, G. — **Les contagions de la syphilis.** Contacts — Hérédité — Réinfection — Guérison. Paris, *J.-B. Baillière et Fils*, 1946. 205 p., 23 cm.

MINZ, Bruno. — **La transmission chimique de l'influx nerveux.** *Éditions médicales Flammarion*, [c. 1947]. 315 p., 25 cm.

MOREL, Ferdinand. — **Introduction à la psychiatrie neurologique.** Paris, *Masson et Cie*, 1947. 298 p., fig., 24 cm.

MORICE, E. — **Méthodes statistiques en médecine et en biologie,** par E. Morice, avec la collaboration de Mlle M. Tisserand et du Dr J. Rebour. Préface du Pr A. Baudouin. Paris, *Masson et Cie*, 1947. XX + 181 p., fig., 26½ cm. Bibliographie, pp. 175-177.

NÈGRE, L. — **Vaccination par le B.C.G. par scarification cutanées,** par L. Nègre et J. Bretey. Préface du Pr A.-B. Marfan. 2e éd. Paris, *Masson et Cie*, 1947. IX + 115 p., fig., 22 cm.

NÉVOT, A. — **Contrôle bactériologique pratique des denrées alimentaires d'origine animale.** Techniques — Résultats — Interprétation. *Éditions médicales Flammarion*, [c. 1947]. 363 p., 25 cm.

PATEL, J. — **Nouveau précis de pathologie chirurgicale.** Tome IV — Pathologie de l'œsophage, du thorax, du rachis et des seins. Paris, *Masson et Cie*, 1948. 558 p., 22 cm.

PAUCOT, H. — **La tuberculose génitale féminine.** Paris, *l'Expansion scientifique française*, 1948. 120 p., 23½ cm. (*Comptes-Rendus du XIIe Congrès français de gynécologie*, Montpellier, 15-19 mai 1948.)

PICHON, Édouard. — **Le développement psychique de l'enfant et de l'adolescent.** Évolution normale — pathologie — traitement. Manuel d'étude. 2e éd. Paris, *Masson et Cie*, 1947. 240 p., fig., 26½ cm.

PORTMANN, Georges. — **L'Exploration clinique en oto-rhino-laryngologie.** Appareil auriculaire, cavités nasales et sinus, cavités buccale et pharyngée, larynx, trachée, bronches, œsophage, gastroscopie, examens de laboratoire. Technique et séméiologie. Paris, *Masson et Cie*, 1948. 933 p., fig., 24½ cm.

RICHET, Ch., MARANON, G., et RYMER, M. — **Pathologie de l'hypophyse.** (Données récentes.) Paris, *J.-B. Baillière et Fils*, 1948. 192 p. [XV fig. hors-texte], 25 cm.

RIJLANT, Pierre. — **Éléments de physiologie psychologique.** Liège, *Ed. Desoer* [s.d.]. 217 p., fig., 21 cm.

ROGER, Henri. — **Éléments de psycho-physiologie.** Paris, *Masson et Cie*, 1946. 428 p., fig., 25½ cm.

ROUSSEAU-DECELLE. — **Pathologie buccale, péri-buccale et d'origine buccale,** par les Drs Rousseau-Decelle et Raison. Tome I, 3e éd. Paris, *Masson et Cie*, 1948. XX + 546 p., fig., 23 cm. **La Pratique stomatologique,** publiée sous la direction du docteur Chompret.

ROUTIER, D. — **Le fond d'œil des hypertendus et des cyanosés.** Paris, *Masson et Cie*, 1947. 99 p., 31½ cm.

ROUVIÈRE, H. — **Anatomie générale.** Origines des formes et des structures anatomiques Paris, *Masson et Cie*, 1939. 192 p., fig., 28 cm. Bibliographie, pp. 175-190

ROUVIÈRE, H. — **Physiologie du système lymphatique.** Formation de la lymphe. Circulation lymphatique normale et pathologique, par H. Rouvière et G. Valette. Paris, *Masson et Cie*, 1937. 160 p., fig., 24½ cm. Bibliographie, pp. 144-157.

SAVY, Paul. — **Traité de thérapeutique clinique.** 5e éd., Paris, *Masson et Cie*, 1948. 3 volumes, 25 cm.

SENDRAL, M. — **L'Hyperinsuline.** Les états de suractivité fonctionnelle du pancréas endocrine en médecine expérimentale et en clinique. Paris, *Masson et Cie*, 1947. 255 p., 25½ cm.

SERGENT, Émile. — **Les syndromes respiratoires.** 2e fascicule, avec 98 fig. dans le texte et hors-texte. Paris, *Gaston Doin et Cie*, 1925. III + 493 p., 24 cm. Bibliothèque des Grands Syndromes.

SIDI, Edwin. — **Les accidents cutanés des teintures capillaires.** La sensibilité à la paraphénylènediamine. *Éditions médicales Flammarion*, [c. 1945]. 151 p., 25 cm.

SIMONNET, Henri. — **L'Œuvre de Louis Pasteur.** Préface du Pr Pasteur Vallery-Radot. Paris, *Masson et Cie*, 1947. VIII + 106 p., 24 cm.

TISELIUS, A. — **Un symposium sur les protéines.** Paris, *Masson et Cie*, 1946. 283 p., fig., 19 cm. Médecine et biologie. Bibliographie, p. 282.

VALLERY-RADOT, Pasteur. — **Les acquisitions médicales récentes.** Conférences faites aux Journées médicales 1946 de la Clinique propédeutique de Broussais. France, *Éditions médicales Flammarion*, [c. 1947]. 331 p., fig., 25 cm.

VALLERY-RADOT, Pasteur. — **Les acquisitions médicales récentes.** Conférences faites aux Journées médicales 1947 de la Clinique propédeutique de Broussais. *Éditions médicales Flammarion*, 1947. 318. p., fig., 25 cm.

VAGLIANO, M.-S. — **Le gelure.** Étude clinique — traitement — physiologie — anatomie pathologiques. Préface de Léon Binet. Paris, *Masson et Cie*, 1948. 255 p., fig., 25½ cm.

VANDERVÆL, Franz. — **Biométrie humaine.** 2e éd. Paris, *Masson et Cie*, [s.d.]. 166 p., fig. 25½ cm. Bibliographie, pp. 160-162.

VIGNES, Henri. — **Maladies des femmes enceintes.** Tome V. par Henri Vignes et J. Dugas. Cœur. Paris, *Masson et Cie*, 1942. 300 p., 25 cm.

VIGNES, Henri. — **Maladies des femmes enceintes.** (Vol. VI.) Maladies des vaisseaux par Henri Vignes, avec la collaboration de J. Dugas. Paris, *Masson et Cie*, 1942. 180 p., fig., 25 cm.

VIOLLE, H. — **Mille questions d'hygiène.** *Éditions médicales Flammarion*, [c. 1946]. 410 p., 25 cm.

WASKMAN, Selman A. — **Les antibiotiques.** (Trois conférences.) *Masson et Cie*, 1947. 107 p., 19 cm. (Médecin et biologie. Monographies publiées sous la direction de Marcel Florkin, n° 4.)

WAREMBOURG, H., et GRAUX, P. — **Pathologie des zones pulmonaires.** Paris, *Masson et Cie*, 1947. 141 p., 28½ cm.

WEIL, P.-Émile. — **L'Hématologie, clinique et laboratoire.** 2e éd. rev. et augm. Paris, *Masson et Cie*, 1946. 265 p., fig., 25½ cm.

CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

Prix à la Faculté de médecine

Médaille Fiset

Médaille d'argent..... M. Clément JEAN, 5e année.

Médailles du gouvernement de la République française

Médaille d'argent..... M. Georges GROULX, 5e année ;
Médaille de bronze..... M. Philippe BOULIANE, 2e année.

Prix Poliquin

Cinquième année...	1er prix...	M. Edèse BUJOLD ;
	2e prix...	M. Yvan MÉTHOT.

Prix Morrin

Première année....	1er prix...	M. Maurice CRÉPEAU ;
	2e prix...	Mlle Yvette LEMIRE.
Deuxième année...	1er prix...	M. Denis DOYON ;
	2e prix...	M. Jules LAMBERT.
Troisième année...	1er prix...	M. Jean-Pierre TREMBLAY ;
	2e prix...	M. Jean-Marie LOISELLE.
Quatrième année...	1er prix...	M. Robert GARNEAU ;
	2e prix...	M. Paul L'ESPÉRANCE.

Prix Lemieux

Première année.... M. Rémi BOUCHARD.

Prix Vézina

Quatrième année...	1er prix...	M. Laurent CROTEAU ;
	2e prix...	M. Gaston MORISSETTE.

Prix Nadeau

Première année....	1er prix...	M. Léopold GENEST ;
	2e prix...	Mlle Yvette LEMIRE.
Deuxième année...	1er prix...	M. Denis DOYON ;
	2e prix...	M. Philippe BOULIANE.
Quatrième année...	1er prix...	M. Robert GARNEAU ;
	2e prix...	M. Raoul ROBERGE.

Prix Jobin

Première année.... M. Maurice CRÉPEAU.

Prix Laënnec

Quatrième année... M. Laurent CROTEAU.

Prix de l'Internat

Quatrième année... M. Robert GARNEAU.

Jugement sur la chiropratique

Après avoir étudié pendant plusieurs mois ce que vaut la chiropratique, une Commission, nommée par le gouvernement de la province de Québec et chargée d'enquêter, a tiré les conclusions suivantes :

CONCLUSIONS FINALES :

Pour les raisons indiquées plus haut et qui deviennent encore plus complètes à la lecture de toute la preuve, la majorité des membres de la Commission conclut :

a) Que les chiropraticiens ont entièrement failli dans leur tâche d'établir que leur théorie repose sur un fondement scientifique ;

b) Que leur pratique des manipulations de la colonne vertébrale, inutile dans la plupart des cas, est dangereuse dans un grand nombre d'autres ;

c) Que l'enseignement dispensé dans les écoles de chiropratique existantes est, d'après la preuve, notoirement inférieur à un standard raisonnable, et cela de l'aveu même des chiropraticiens ;

d) Que notre province possède des institutions hautement qualifiées pour dispenser l'enseignement médical, et il n'apparaît aucune raison valable pour permettre que l'art de guérir soit enseigné dans des écoles

infiniment moins qualifiées et situées en dehors de la province, par conséquent hors de tout contrôle de notre gouvernement provincial.

Joseph MARIER,
président ;

Eugène ROBILLARD,
commissaire.

Les professeurs Moricard et Sohier à Laval

Le docteur Roger Sohier, professeur agrégé à l'Institut d'hygiène de la Faculté de médecine de l'université de Lyon, est un éminent épidémiologiste qui a déjà poursuivi des recherches à l'Institut Pasteur. Il a présenté une conférence scientifique sur les lois de l'épidémiologie, sous les auspices de l'Acfas.

Le docteur R. Moricard, directeur du laboratoire d'hormonologie et de cytologie à l'École pratique des hautes-études à Paris, a présenté, sous les auspices de l'Acfas, une brillante conférence intitulée : *La méiose et la fécondation.*

Le doyen de Montréal

A la séance du Conseil du mois de juin de la Faculté de médecine de l'université de Montréal, le professeur Edmond Dubé a été réélu doyen de la Faculté ; le professeur Léon Gérin-Lajoie, vice-doyen ; le professeur Émile Legrand, secrétaire ; les professeurs Charles-Émile Grignon, Édouard Desjardins, Jean Saucier et Eugène Robillard, membres de l'Exécutif.

Le professeur J.-Édouard Morin

Le docteur J.-Édouard Morin, professeur de bactériologie à Laval, a été élu vice-président de l'Association des anatomo-pathologistes de la province de Québec, à la suite du Congrès annuel tenu à l'université de Montréal, en mai dernier. Le docteur Morin avait d'ailleurs présenté

une communication scientifique à ce Congrès. Le président, est le docteur Pritchard, du *Montreal General Hospital*, et le secrétaire est le docteur W.-H. Matthews du même hôpital.

Le docteur Jean Grégoire à Rome

Le docteur Jean Grégoire, professeur titulaire de législation sanitaire à la Faculté de médecine et sous-ministre de la Santé provinciale, s'est rendu à Rome en juin dernier pour prendre part à un Congrès médical de la santé, sous les auspices des Nations-Unies.

Code international de déontologie médicale

« L'Académie nationale de médecine, évoquant le procès de Nuremberg et les crimes commis, à l'occasion des guerres et conflits de toute nature, contre les personnes humaines, particulièrement blessées ou malades, prisonnières ou détenues, et se refusant à laisser le corps médical se faire l'instrument de pressions quelconques portant atteinte à leur intégrité physique, morale ou intellectuelle, émet le vœu que l'exercice de la médecine, en temps de guerre, comme en temps de paix, soit précisé par un code de déontologie international à caractère obligatoire à établir par un organisme international, code dont l'enseignement serait réglementaire dans les Facultés et Écoles de médecine de tous les pays. »

Subventions fédérales à trois universités pour recherches

Reproduit de l'*Union médicale du Canada*, (juillet) 1949.

M. Paul Martin, ministre de la santé nationale, annonce que les trois universités suivantes : Western Ontario, de London, Queen's, de Kingston, et Laval, de Québec, viennent de recevoir plus de $20,000. des subventions fédérales d'hygiène, pour recherches spéciales et pour l'organisation de nouveaux services de neuropathologie et de lutte anticancéreuse.

Le ministre de la Santé nationale déclare à ce sujet : « Le Service de recherches médicales de Western Ontario rapporte que, aux stades ultime des affections mentales comme la schizophrénie, les malades donnent des preuves cliniques du mauvais fonctionnement des glandes à sécrétion interne. Le Service de métabolisme de la Faculté de médecine recherchera le rapport qui existe entre les glandes endocrines et le développement de ces affections, surtout chez les enfants. »

Les départements de biophysique et de prophylaxie clinique, à Western, entreprendront d'autres recherches sur les modifications physiologiques qui accompagnent les émotions, spécialement dans des états morbides comme l'ulcère gastrique et l'hypertension, où l'on croit que la tension émotive joue un rôle prépondérant. On se servira, pour ces recherches, de l'appareil cardiographique que l'on a perfectionné, il y a plusieurs années, à Western. On a déjà pris les enrégistrements de plus de 300 personnes normales, et l'on poursuivra les recherches quelque temps encore, en examinant des personnes normales et anormales. Les subventions pour ces deux groupes de recherches que Western entreprendra s'élèveront à $6,950.

Le département de pathologie de l'université Queen's, de Kingston, recevra environ $5,700., ce qui lui permettra d'établir un Service de neuropathologie qui recevra, afin d'en faire l'analyse, un nombre de plus en plus grand d'échantillons de tissus nerveux que les divers hôpitaux de Kingston lui feront parvenir. La subvention fédérale servira à payer les salaires et à fournir de matériel le nouveau Service.

A l'université Laval, de Québec, on donnera plus d'importance au Service d'histopathologie du centre anticancéreux de l'université, afin de permettre de faire un plus grand nombre d'examens. Une subvention de $8,000. est réservée pour payer les salaires de quatre nouveaux techniciens et pour acheter du matériel scientifique. La province contribuera une somme correspondante.

M. Martin ajoute : « Le centre anticancéreux de Laval a rendu de grands services, depuis de longues années, aux hôpitaux de la province de Québec. Nous croyons que, grâce à l'augmentation du personnel et du matériel, il sera en mesure de rendre de plus grands services encore dans cet important domaine du dépistage et du contrôle du cancer. »

Les ministères de la santé des provinces d'Ontario et de Québec ont recommandé des projets en vertu du plan fédéral d'hygiène. Le coût en sera imputé sur la quote-part, attribuée à ces provinces, des subventions édérales aux fins d'hygiène mentale et de lutte anticancéreuse. »

Cours de perfectionnement de rhumatologie

2 octobre — 2-12 novembre 1949

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

CHAIRE DE CLINIQUE RHUMATOLOGIQUE

Professeur : M. F. COSTE

Le professeur F. Coste, en collaboration avec le professeur R. Merle d'Aubigné, professeur de clinique chirurgicale orthopédique organise, dans son Service de l'Hôpital Cochin, un Cours de perfectionnement sur les :

Maladies rhumatismales et osseuses.

Le cours sera divisé en deux cycles :

1° Affections rhumatismales (mois d'octobre)

2° Maladies des os (2-12 novembre).

Les leçons théoriques auront lieu l'après-midi à l'Hôpital Cochin (amphithéâtre Widal). L'enseignement clinique et pratique se fera le matin dans les Services des professeurs Coste et Merle d'Aubigné (Hôpital Cochin), du professeur agrégé S. de Seze (Hôpital Lariboisière) et les docteurs Layani (Hôtel-Dieu) et Lièvre (Hôpital Tenon).

Les droits d'inscription seront reçus au Secrétariat de la Faculté (guichet 4) du 1er au 30 septembre 1949. Ils seront de :

3.000 fr. pour le cycle sur les maladies rhumatismales ;
1.200 fr. pour le cycle sur les maladies des os.

A la fin du cours, il sera délivré aux auditeurs un *Certificat d'assiduité.*

Pour tous renseignements complémentaires, écrire au docteur P. Galmiche, Hôpital Cochin (Pavillon Hardy), 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, Paris (XIVe).

Inscription pour les médecins étrangers : Salle Béclard, de 9 h. 30 à 11 h. et de 14 à 16 h.

Les entretiens de Bichat 1949

Depuis deux ans, ces colloques rapides, organisés dans le cadre d'un hôpital parisien, connaissent un succès croissant. Cette année, les *Entretiens* vont gagner encore des sympathies parmi les praticiens, grâce à quelques innovations pratiques.

Tout d'abord, les *100 Entretiens de médecine* et les *100 Entretiens de chirurgie et de spécialités* vont pouvoir tenir en six jours (deux séries de 3 jours) au lieu de huit, du 10 au 15 octobre. Cette semaine a été choisie parce qu'elle coïncide avec diverses manifestations (expositions, salon de l'automobile, congrès) qui justifie la présence à Paris de nombreux praticiens.

Le premier et le dernier jour (10 et 15 octobre) seront réservés aux chirurgiens et spécialistes, tandis que les quatre jours intermédiaires (11 - 12 - 13 et 14 octobre) seront essentiellement destinés aux médecins et aux omnipraticiens. Ces derniers pourront assister, en plus des *Entretiens de médecine*, à certains *Entretiens de chirurgie et de spécialités* concernant la pratique courante.

De plus, des films médicaux seront présentés aux heures des repas et en fin de soirée, assurant en quelque sorte un travail continu du matin au soir. *Un programme spécial, avec un horaire précis, paraîtra en septembre*, et permettra aux auditeurs de n'assister qu'aux *Entretiens* et aux films qui les intéressent.

Enfin, la matinée du dimanche 16 octobre sera réservée à une nouvelle présentation des films pour ceux des auditeurs qui n'auraient pas pu assister aux premières projections.

Ainsi, tout sera mis en œuvre pour que, dans le minimum de temps, chaque médecin puisse avoir un *Entretien* avec celui des médecins, chirurgiens ou spécialistes auquel il désire demander quelques éclaircissements sur un point de la clinique ou de la thérapeutique modernes.

Comme en 1947 et 1948, il y aura une série du matin et une série du soir, avec répétition des conférences, pour laisser aux médecins la plus grande liberté de leurs horaires.

Enfin, on organise une série d'expositions cliniques dans lesquelles un certain nombre de démonstrateurs présenteront des radios, des schémas et des documents illustrant des découvertes ou des techniques récentes.

Tous les avantages habituels réservés aux auditeurs des *Entretiens* comprendront, bien entendu, la réception des deux volumes *Les Entretiens de Bichat 1949*, dont l'édition, cette année, sera ponctuellement assurée un mois avant l'ouverture des *Entretiens*. On peut souscrire dès maintenant aux deux volumes (1.400 fr.) ou à l'un d'entre eux (chirurgie et spécialités — médecine : 750 fr.), à l'Expansion scientifique française, 23, rue du Cherche-Midi, Paris (VI^{e}) (C.C.P. Paris 370-70.)

Cours de perfectionnement sur la tuberculose

17 octobre au 30 novembre 1949

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année scolaire 1949-1950

CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE

Hôpital Laënnec, 42, rue de Sèvres — Paris

Professeur : M. Étienne BERNARD

Un cours précédant le Concours d'aptitude aux fonctions de médecin des Services antituberculeux, sera fait du 17 octobre au 30 novembre 1949, avec le concours de MM. Lesné, Rist, Courcoux, Mathieu, Armand-Delille, Robert Debré, Pruvost, Sorrel, Maingot, R. Monod, Maurer, Fey, M. Lelong, Cardis, Gernez, J. Paraf, Bariéty, Pierre Bourgeois, Benda, Kourilsky, Aujaleu, d'Hour, J. Fouquet, Even, Brouet, Brocard, Mathey, André Meyer, Bouvrain, Delarue, Poix, Baron, Rolland, Bernou, Soulas, Azoulay, Triboulet, Chadourne, Douady, Bretey, O. Monod, Le Foyer, J. Levaditi, Kreis, Lemoine, Mlle Lotte, Weiller, Herrenschmidt, Depierre, Cros-Decam, Couve, Braillon, Mlle Fouché, Tulou, Bourdin, Paley, Chiche, P. Renault, P. Lowis, Cl. Renaud, Jacques Weil, Guy Arnaud, Kerambrun.

Ce cours s'adresse aux médecins et aux étudiants en fin de scolarité désireux de revoir, en un cycle complet, les notions récentes cliniques, thérapeutiques, sociales et administratives concernant la tuberculose.

Le matin, des présentations cliniques, des séances de pleuroscopies, de bronchoscopies et d'interventions chirurgicales seront organisées dans les Services de phtisiologie.

Les leçons auront lieu l'après-midi de 16 heures à 17 heures et de 17 heures à 18 heures, au Comité national de défense contre la tuberculose, 66, boulevard Saint-Michel.

PROGRAMME DES LEÇONS

1. *L'infection et la maladie tuberculeuses ;*
2. *Le bacille tuberculeux ;*
3. *La notion de contagion ;*
4. *La tuberculine et les réactions cutanées d'allergie ;*
5. *Les lésions bistologiques de la tuberculose pulmonaire ;*
6. *La primo-infection tuberculeuse de l'enfant ;*
7. *Les formes cliniques de la tuberculose du nourrisson et de l'enfant ;*
8. *La primo-infection tuberculeuse de l'adulte ;*
9. *Les formes miliaires ;*
10. *Les formes aiguës pneumoniques et broncho-pneumoniques ;*
11. *Les modes de début et les poussées évolutives de la tuberculose pulmonaire chronique ;*
12. *Les cavernes tuberculeuses ;*
13. *Les hémoptysies et leur traitement ;*
14. *Terrain et tuberculose ;*

15. *Les signes physiques* ;
16. *Le diagnostic bactériologique* ;
17. *Le diagnostic radiologique* ;
18. *Tomographie et tuberculose* ;
19. *Les examens fonctionnels* — I ;
20. *Lex examens fonctionnels* — II ;
21. *La tuberculose du larynx* ;
22. *La tuberculose bronchique* ;
23. *La topographie broncho-pulmonaire* ;
24. *La tuberculose pleurale* ;
25. *La tuberculose osseuse et articulaire : clinique* ;
26. *La tuberculose osseuse et articulaire : pronostic et thérapeutique* ;
27. *La méningite tuberculeuse et son traitement* ;
28. *Sur la tuberculose rénale* ;
29. *Le problème de l'atélectasie pulmonaire* ;
30. *Les kystes gazeux* ;
31. *Les infiltrats pulmonaires et le syndrome de Lœffler* ;
32. *Les cancers du poumon* ;
33. *Les kystes dermoïdes intrathoraciques* ;
34. *Le diagnostic des tumeurs bronchiques* ;
35. *Le traitement chirurgical des tumeurs thoraciques* ;
36. *La maladie de Besnier-Bœck-Schaumann et la maladie de Hodgkin* ;
37. *La dilatation des bronches et l'exploration lipiodolée* ;
38. *Les abcès du poumon et leur traitement* ;
39. *Les pneumokonioses* ;
40. *Le poumon cardiaque* ;
41. *La streptomycine dans le traitement de la tuberculose de l'enfant* ;
42. *La streptomycine dans les miliaires et la tuberculose pulmonaire de l'adulte* ;
43. *La streptomycino-résistance* ;
44. *L'acide para-amino-salycilique* ;
45. *La cure hygiéno-diététique* ;
Les climats ;
46. *Le pneumothorax artificiel : indications et physio-pathologie* ;
47. *La technique du pneumothorax et la conduite de la cure* ;
48. *Les pleurésies du pneumothorax et leur traitement* ;
49. *Les perforations pulmonaires et leur traitement* ;
50. *La pleuroscopie et la section des brides pleurales* ;
51. *Désinsertion extra-pleurale des adhérences* ;
Faradisation pulmonaire ;
52. *Le pneumothorax extra-pleural* ;
53. *La thoracoplastie : indications et résultats* ;
54. *Exérèse : indications et résultats* ;
55. *La bronchoscopie* ;
56. *La lutte antituberculeuse — Ses résultats* ;
57. *La législation antituberculeuse et le ministère de la santé* ;
58. *Les examens systématiques* ;
59. *L'organisation et la vie d'un dispensaire* ;
60. *Le Sanatorium et ses problèmes* ;
61. *Le préventorium* ;
62. *Le Centre de cure pour jeunes enfants* ;
63. *L'Œuvre Grancher* ;
64. *Le Placement familial des tout-petits* ;
65. *La Prémunition antituberculeuse : le B.C.G.* ;
66. *Le B.C.G. — Sa réalisation pratique* ;
67. *La réadaptation des tuberculeux* — I ;
68. *La réadaptation des tuberculeux* — II ;
69. *Le charlatanisme* ;
70. *Pronostic général de la tuberculose.*

Ce cours sera précédé, du 3 octobre au 15 octobre 1949, d'un cours et de travaux pratiques sur *Les méthodes de laboratoire appliquées au diagnostic de la tuberculose.*

Le nombre des inscriptions sera limité.

DROITS D'INSCRIPTION

Les droits d'inscription sont pour le premier cours de 3,000 fr., pour le second cours de 4,000 fr., et pour l'ensemble des deux cours de 6,000 fr.

Un nombre limité de bourses et de remboursements de droits d'inscription seront accordés par le Comité national de défense contre la tuberculose, 66, boulevard Saint-Michel, Paris, où les demandes doivent être adressées avant le 15 septembre.

Les inscriptions sont reçues au Secrétariat de la Faculté de médecine (guichet n° 4) tous les jours sauf le samedi de 14 heures à 16 heures.

Inscription pour les médecins étrangers : salle Béclard, tous les jours sauf le samedi, de 9 h. 30 à 11 heures ou de 14 heures à 16 heures.

Le Doyen de la Faculté : Léon BINET.

Un pionnier vient de mourir

Dernièrement, mourait à Paris, à l'âge de 78 ans, au milieu de l'indifférence quasi générale, un homme à qui l'on élèvera peut-être un jour un monument pour reconnaître son œuvre de pionnier et sa compréhension de l'avenir. En effet, le nom de Félix Mesguich n'est pas encore celui d'un homme célèbre ! Il devrait pourtant l'être à cette époque où l'on vient de fêter le cinquantième anniversaire du cinéma par l'inventeur lyonnais Louis Lumière qui mourait précisément l'année dernière à l'âge de 85 ans. Car, dans l'histoire, les noms de Lumière et de Mesguish resteront intimement liés comme celui de l'inventeur et celui du premier chasseur d'images, de l'ancêtre des modernes *cameramen* qui, du premier coup, a compris toutes les ressources de ce nouveau métier et de l'immense valeur éducative du cinéma.

« Le 5 janvier 1896, à peine une semaine après la première représentation cinématographique mondiale, dans la salle du Grand Café, boulevard des Capucines à Paris, un jeune caporal de zouaves se présentait aux Établissements Lumière, à Lyon, avec une lettre de recommandation pour Louis Lumière. L'inventeur du cinématographe reçut aimablement le visiteur et lui promit de l'engager, mais il ajouta : « Vous « savez, Mesguich, ce n'est pas une situation que nous vous offrons, « c'est plutôt un métier de forain ; cela peut durer six mois, un an, peut-« être plus, peut-être moins. » Celui qui avait mis au point une des plus merveilleuses inventions modernes, ne se doutait pas de la destinée promise à cette invention.

Mesguich à la poursuite d'images vraies (il est à la fois *cameraman* et projectionniste) ouvrira les premières salles en France, Lyon, Mâcon, Châlons-sur-Marne ; visitera ensuite triomphalement les États-Unis : New-York, Washington, Philadelphie, Chicago, Boston ; visitera la Russie : Odessa, Yalta, Nijni-Novgorod, où on le prend pour un sorcier et l'on menace de le faire rôtir, Saint-Pétersbourg, où il provoque, bien involontairement, un scandale en montrant au peuple ce qui se passe à la cour du tzar. On le jette à la porte du pays tant il est vrai qu'il n'y a pas de place pour un informateur honnête là où la liberté ne règne pas.

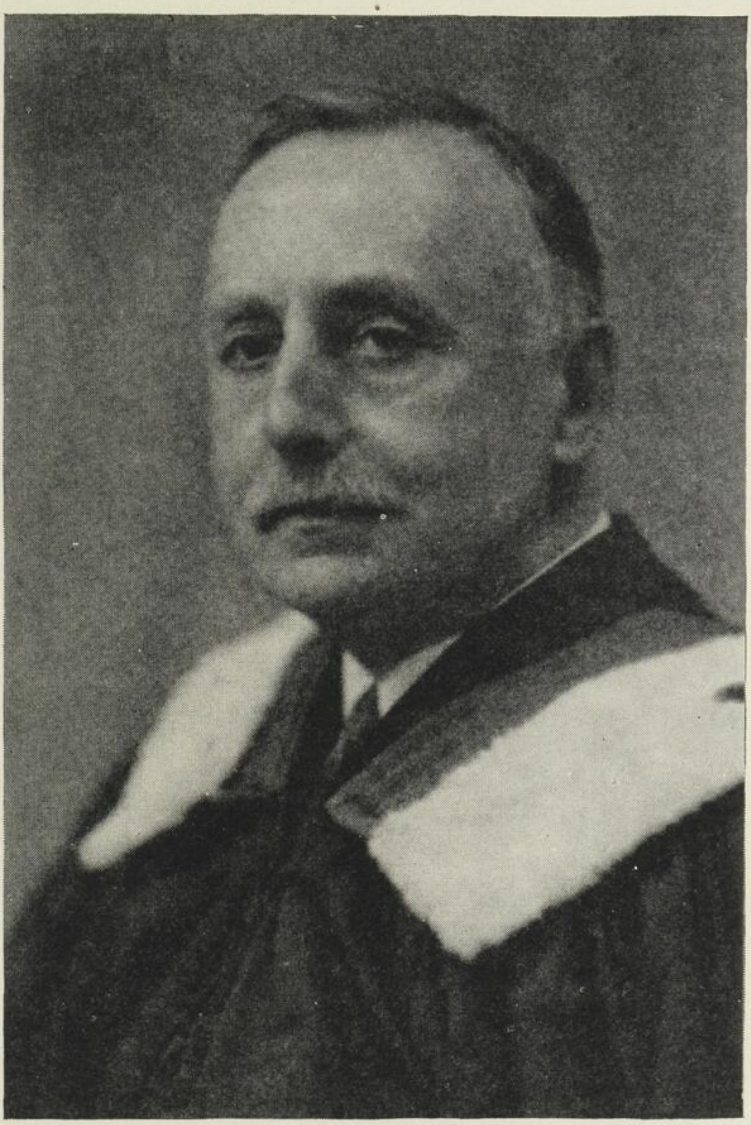
Il est l'auteur des premiers films touristiques : sur la France d'abord, puis sur l'Espagne, l'Italie, la Turquie et le Turkestan. Il visitera les Indes, l'Indo-Chine, la Chine, le Japon, Hawaï, après la Palestine, l'Égypte et la Sibérie. Correspondant de guerre au cours du conflit Russo-japonais, il est de nouveau pourchassé par la police du tzar.

Dès 1900, avec l'inventeur Baron, il avait produit des films parlants, selon une technique tout à fait différente de celle utilisée de nos jours : il enregistre des airs de folklore puis des pièces théâtrales dont le duo d'*Hamlet* avec Sarah Bernhardt.

Premier des cinéastes, il est aussi le premier des documentaristes. Il relate en images une chasse au faucon dans le Turkestan, une chasse à l'ours en Sibérie, des combats d'animaux de la jungle à Ceylan, une chasse aux tigres à Gwalier, une bataille d'éléphants à Baroda. Il assiste aux funérailles de la reine Victoria, il filme le kaiser Guillaume, le tzar Nicolas II, le roi Alphonse XIII d'Espagne, une éruption du Vésuve, les premiers jeux Olympiques en Grèce, le Nil jusqu'au temple de Karnack, le défilé de la victoire en 1919 sous l'Arc de Triomphe. Et cependant, à sa mort, on ne jugera pas à propos de filmer ses funérailles à lui !

Le grand mérite de ce pionnier est d'avoir compris le sens éducatif du cinéma. Dans un pays comme le nôtre où, précisément, le cinéma éducatif se développe beaucoup plus que le cinéma récréatif, grâce à l'institution de notre Office national du film, qui est un des plus importants organismes du genre au monde, le nom Mesguich se doit de ne pas passer à l'oubli . . .

O. N. F.



M. LE PROFESSEUR ARTHUR LANGLOIS
1872 — 1949
docteur en chirurgie dentaire ;
professeur émérite ;
ancien chef du Service dentaire de l'Hôtel-Dieu de Québec.