LAVAL MÉDICAL

VOL. 30 *N° 3* *OCTOBRE 1960*

COMMUNICATIONS

SYNDROME DE L'ARTÈRE MÉSENTÉRIQUE SUPÉRIEURE *

par

Édouard BEAUDRY, F.R.C.S. (C) et Jacques LEFRANÇOIS

du Service de chirurgie de l'Hôtel-Dieu Saint-Vallier de Chicoutimi

La sténose duodénale par compression mésentérique est un fait anatomique classiquement connu. Décrite primitivement par Rokitanski, (12) l'affection a été le sujet de bien des controverses et, encore aujourd'hui, les opinions semblent partagées tant au point de vue de ses manifestations que de son traitement. Nous avons eu l'occasion, durant les dernières années, d'opérer deux malades pour un syndrome de cet ordre. Il nous a semblé intéressant de vous présenter l'histoire de ces deux patients et de faire quelques réflexions au sujet de la compression par pince mésentérique.

Observation 1 :

L. T., âgé de 16 ans, se présente à l'hôpital pour des troubles digestifs sous forme d'anorexie, de flatulence, de lenteur digestive, de nausées, de vomissements et de douleurs épigastriques. Ces malaises survenant

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 6 avril 1960.

après les repas, durent trois à quatre jours, mais n'ont aucune périodicité. Dans les antécédents, on note que le patient fut hospitalisé à 14 ans pour de l'asthénie, à 15 ans pour une hernioplastie inguinale, et de nouveau à 16 ans pour de l'asthénie. Au cours de ces hospitalisations, on peut noter dans les observations que le patient se plaignait de douleurs épigastriques et à l'hypochondre gauche, douleurs sous forme de pique-

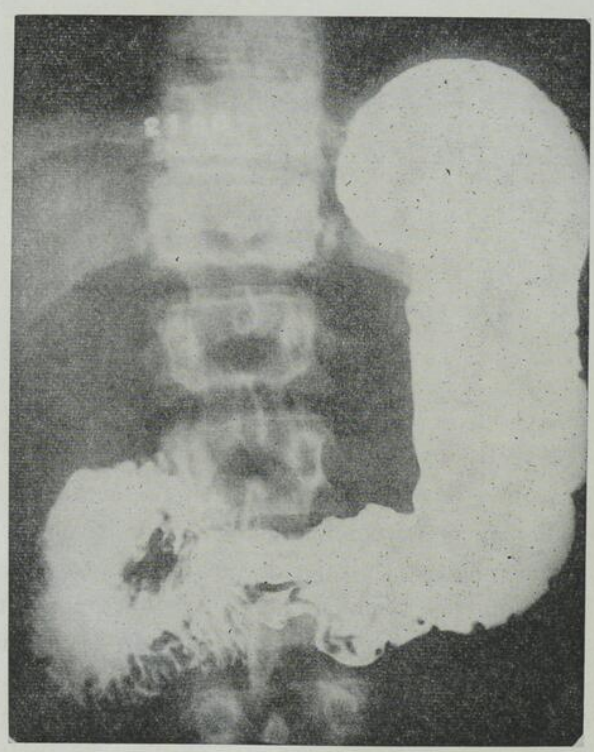


Figure 1.

ments, survenant après les repas, et irradiant dans le dos. Le patient est du type longiligne, asthénique, mesurant 6′2″ et pesant 144 livres. A l'examen physique, on ne retrouve rien de particulier, sauf une sensibilité épigastrique. Un transit digestif (figure 1) révèle une dilatation des trois premières portions du duodénum, s'arrêtant brusquement au niveau de la pince aortico-mésentérique, avec achalasie duodénale. Le

transit duodénal est ralenti. L'examen des urines, la formule sanguine, la sédimentation, le métabolisme basal, l'épreuve à l'histamine et la recherche des parasites sont tous normaux. Une laparotomie est pratiquée, et les constatations révèlent une dilatation des trois premières portions du duodénum, s'arrêtant au niveau de l'artère mésentérique. L'angle de Treitz est haut situé. L'exploration du reste de l'abdomen

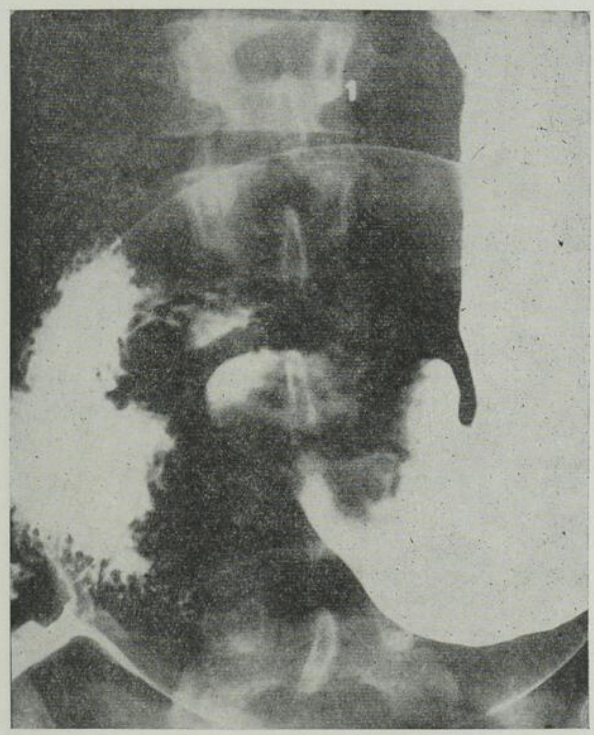


Figure 2.

est négative. Une duodéno-jéjunostomie est pratiquée après abaissement de l'angle de Treitz par section de ses ligaments. Les suites post-opératoires sont normales mais il faut plusieurs mois avant que le patient obtienne la rémission complète de ses troubles. Un transit subi sept mois après l'intervention (figures 2 et 3) montre un bon fonctionnement de l'anastomose.

Ce patient a été revu récemment. Il éprouve quelques malaises relatifs à une colite gauche mais n'accuse aucun malaise épigastrique, sept ans après l'intervention chirurgicale.

Observation 2 :

D. G., âgé de 22 ans, est hospitalisé pour des douleurs épigastriques irradiant à l'hypochondre droit, douleurs survenant après chaque repas.

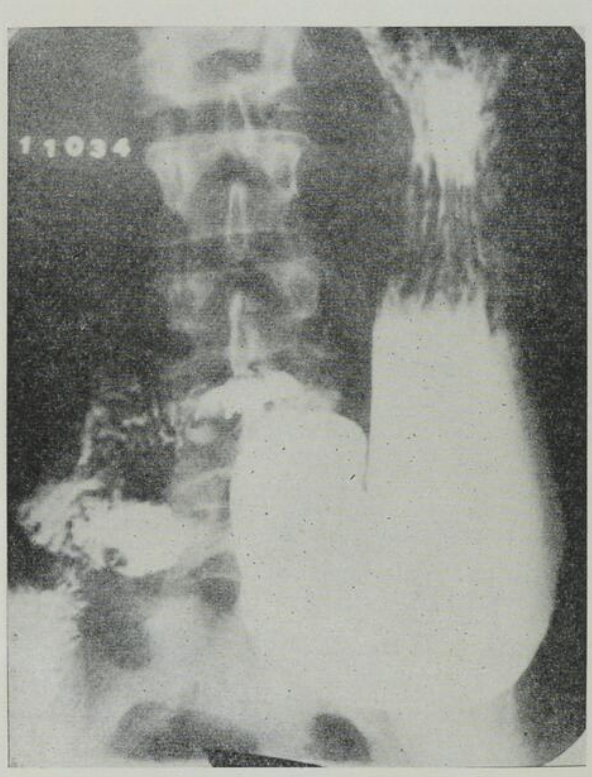


Figure 3.

Il se plaint de ballonnement et d'éructations, de nausées et de vomissements. Ces troubles ont débuté il y a un an. Un transit digestif (figure 4) montre un duodénum atonique, et une stase de même qu'une dilatation des trois premières portions du duodénum, dilatation s'arrêtant au niveau de la racine du mésentère. Tous les autres examens sont

négatifs, sauf un C.R.P.A. positif et une glycémie à 1,88 g. La courbe d'hyperglycémie provoquée est cependant dans les limites de la normale. Ce patient est atteint d'une cardiopathie rhumatismale non décompensée. Un traitement médical est institué, et le patient est libéré. Durant neuf mois, son état général fut satisfaisant, mais par la suite, les troubles digestifs réapparurent augmentant d'intensité



Figure 4.

jusqu'à son hospitalisation présente, soit durant trois mois. A ce moment, un nouveau transit (figure 5) montre une augmentation de la dilatation duodénale. Une laparotomie est pratiquée. A l'opération nous pouvons facilement observer le duodénum qui est considérablement élargi ; cette dilatation s'arrête au niveau de l'implantation de l'artère mésentérique. Une duodéno-jéjunostomie et un abaissement de l'angle

de Treitz sont pratiqués. Les suites postopératoires sont normales mais le patient prend plusieurs jours avant de s'alimenter normalement. Ce patient est également du type longiligne et asthénique, mesurant 6′ et pesant 120 livres. Actuellement, trois mois après l'intervention, il ne ressent plus de trouble digestif, et a repris son travail comme mécanicien.



Figure 5.

DISCUSSION

On se rappelle que la troisième portion du duodénum traverse horizontalement la face antérieure de la troisième vertèbre lombaire dont elle est séparée par l'aorte (figure 6). Cette portion du duodénum est croisée, sur sa face antérieure, à sa partie moyenne, par la racine du

mésentère et le pédicule mésentérique supérieur, qui se détache de l'aorte. Cette disposition anatomique permet à toute fermeture excessive de l'angle vasculaire aortico-mésentérique de comprimer le duodénum.

Tous les facteurs qui déterminent une tension sur le mésentère, telle la ptose viscérale ou l'atonie pariétale, peuvent contribuer à une

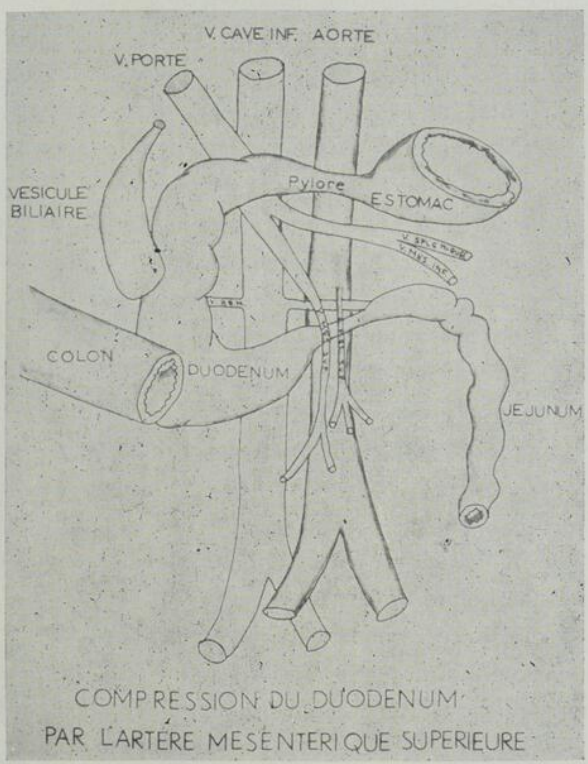


Figure 6.

diminution de l'angle artério-mésentérique et à une réduction du calibre duodénal. D'autre part, la fixité du duodénum et en particulier de l'angle duodéno-jéjunal fortement assujetti au pilier du diaphragme par le muscle de Treitz, ne lui permet pas d'esquiver la compression. Glénard (10), bien connu pour ses travaux sur la viscéroptose, a cru à l'existence d'une compression physiologique du duodénum à cet endroit,

permettant ainsi une stase favorable au mélange du chyme et des sucs duodénaux. Les études radiologiques ont cependant démontré que le transit duodénal normal se fait en quelques secondes. Il faut donc invoquer des circonstances anatomiques particulières pour expliquer une stase pathologique. Les conditions paraissent particulièrement favorables chez le sujet longiligne et de type asthénique, présentant une brièveté du mésentère. Chez lui, les anses du grêle ne peuvent reposer sur les organes pelviens et tout leur poids est supporté par la racine du mésentère. D'après Albrecht (1), cette traction développée sur le mésentère équivaut à une force d'environ deux kilogrammes. Bockus (7) et la plupart des auteurs d'ailleurs, ont signalé la présence du syndrome chez des patients de ce type.

D'autres dispositions anatomiques peuvent engendrer des sténoses artérielles. Ce sont les défauts d'accollement du mésocôlon transverse ou un abaissement du côlon droit qui oblige la première branche de l'artère mésentérique, l'artère colique moyenne à doubler la pression sur le duodénum. On a également invoqué l'existence d'une lordose lombaire exagérée pouvant diminuer l'espace occupé par la troisième portion du duodénum et favoriser son écrasement. En définitive, c'est surtout la ptose qu'on invoque le plus souvent pour expliquer la sténose par la mésentérique. L'absence d'un coussin graisseux, qui, normalement, rend le contact moins direct entre l'artère et le duodénum, prédispose le sujet maigre ou amaigri au syndrome.

On ne doit pas s'arrêter, cependant, à cet aspect purement mécanique de l'obstruction et l'évolution des patients rapportés, porte à croire à un trouble de l'innervation duodénale associée. Certains auteurs, tels Devine (9) et Barber (3), ont déjà nié le caractère purement anatomique de l'affection pour l'attribuer à un déséquilibre neuro-musculaire. On a décrit, depuis, sous le nom de méga-duodénum, des dilatations duodénales sans obstacle sous-jacent. La description n'est pas sans analogie avec l'achalasie œsophagienne ou même avec le méga-côlon congénital du type Hirschprung. Le déséquilibre neuro-végétatif qui entraîne la paralysie duodénale peut être d'origine toxique, chez certains morphinomanes, d'origine endocrinienne, dans certaines formes d'hypothyroïdie ou d'origine réflexe à la suite d'affections digestives concomittantes.

La ressemblance physique des deux patients, dont nous avons rapporté l'observation, nous a frappé. Tous deux, grands et de type asthénique, sont jeunes et présentent des troubles digestifs de vieille date.

Leurs symptômes n'ont rien de pathognomonique et se caractérisent par des douleurs, des troubles digestifs et une atteinte de l'état général.

Leurs douleurs siègent à l'épigastre, elles apparaissent après les repas et durent plusieurs heures. Elles sont irrégulières et vont de la simple flatulence à la crampe angoissante. La douleur s'accompagne le plus souvent d'un état nauséeux et parfois de vomissement. Ces symptômes accompagnent ou entraînent une asthénie progressive et une fatigue intellectuelle pénible. On attribue cette atteinte de l'état général à une intoxication d'origine duodénale. La toxicité des liquides retenus dans une obstruction haute est bien connue ; elle est due à la présence de substances alliées à l'histamine et à des produits dégradés des protéines. La sténose duodénale ne produit pas d'obstruction vraie mais une stase qui peut, cependant, être assez prolongée pour permettre la résorption de substances toxiques au niveau de l'anse.

Les phénomènes cliniques ne sont donc pas caractéristiques mais ils doivent au moins éveiller l'attention et suggérer l'examen radiologique qui a une importance capitale. Lui seul permet de mettre en évidence une dilatation duodénale et de porter le diagnostic d'une sténose. La radioscopie permet de noter les modifications du péristaltisme, hyperpéristaltisme avec défaut de progression du repas baryté ou présence d'ondes antipéristaltiques indiquant une lutte contre l'obstacle sténosant, ou enfin la stase qui est le grand signe de certitude. En effet, le signe le plus fidèle est le ralentissement du transit duodénal. Parfois, il existe une véritable rétention pouvant durer plusieurs heures après l'examen. Les modifications du transit s'accompagnent d'une transformation du relief muqueux (figure 7). L'orientation transversale des plis est troublée et la muqueuse prend souvent l'aspect en « dos de tortue » dans les dilatations modérées. La ligne d'union entre chaque écaille représente le relief de la muqueuse. Dans les dilatations plus importantes, les plis peuvent disparaître complètement. Chez un de nos malades, l'atonie duodénale s'accompagnait d'une incompétence totale du pylore. Le radiologiste a noté, dès le début de l'examen, un

passage rapide du baryum à travers l'estomac et le pylore avec arrêt brusque à la troisième portion du duodénum.

Le traitement médical doit toujours être tenté durant une période suffisante. Il existe des cas d'obstruction aiguë qui nécessitent l'emploi d'aspiration naso-gastrique et l'administration de solutions électrolytiques. Nous n'en avons pas rencontré. Dans tous les cas, on doit tenter de réduire la pression sur la racine du mésentère. On recommande la position génu-pectorale après les repas et l'élévation du pied du lit.



Figure 7.

Un gain de poids peut avoir un effet salutaire : on tente de l'obtenir par une diète appropriée. Chez certains malades, le port de ceinture abdominale pourra contribuer à corriger une ptose viscérale ou une gymnastique corrective pourra augmenter le tonus musculaire. Bockus n'a jamais trouvé d'indication opératoire pour ses patients atteints de sténose artério-mésentérique.

Cependant, devant l'inconsistance des résultats obtenus chez certains patients après un traitement médical rigoureux, on doit rechercher un

résultat plus satisfaisant par une intervention chirurgicale. Plusieurs interventions ont été tentées depuis la simple gastro-entérostomie à la gastro-pyloro-duodéno-entérostomie de Delbert (8). La gastro-entérostomie simple semble être à rejeter car, si elle assure le passage libre du bol alimentaire, elle ne corrige pas la stase duodénale ni la rétention des sucs biliaire, pancréatique et duodénal. L'abaissement de l'angle

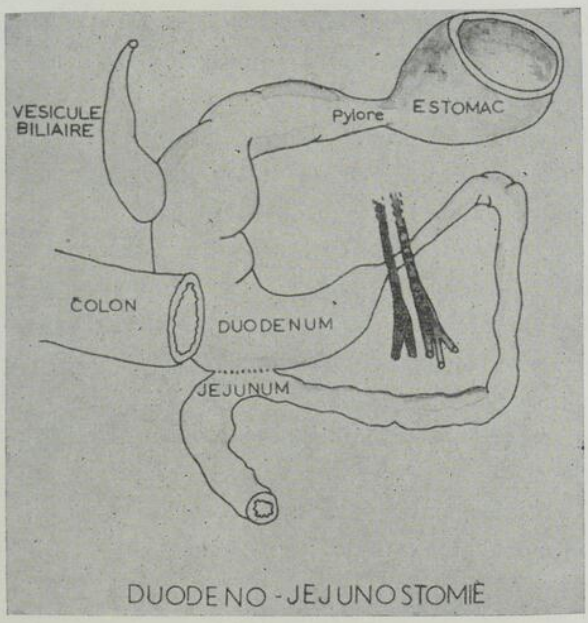


Figure 8.

duodéno-jéjunal a été proposé par von Haberer, mais l'intervention a été jugée inefficace. En pratique, l'opération de choix est la duodéno-jéjunostomie. Suggérée en 1906 par Barker (2), et un an plus tard par Bloodgood (6), elle fut pratiquée pour la première fois par Stavely (13) en 1907 (figure 8). Elle vise simplement à l'évacuation directe du duodénum stasique dans le jéjunum. L'intervention est d'ailleurs facilitée par la dilatation du duodénum. Après élévation du mésocôlon transverse, on localise facilement la troisième portion du duodénum. L'anastomose se pratique avec la première anse du jéjunum. Elle est latéro-latérale et sous-mésocolique et s'installe à droite du pédicule mésentérique.

Dans les deux cas que nous avons opérés, nous avons mobilisé complètement l'angle duodéno-jéjunal avant de procéder à l'anastomose. Cette technique semble avoir actuellement la faveur la plus générale quoiqu'elle n'a pu être évaluée sérieusement à cause du nombre restreint des cas rapportés. Elle n'est certainement pas à l'abri des échecs puisqu'on a imaginé de nombreuses variantes de la technique. Beck (4) ligature le duodénum en aval de l'anastomose pour obliger le transit à se faire en entier par le chemin de l'anastomose. Bergeret (5) a tenté une anastomose termino-latérale avec ou sans résection de l'anse exclue. Ces modifications opératoires nous portent à croire que les symptômes ne sont pas conditionnés par une simple compression mésentérique mais qu'il existe en plus des phénomènes neuro-musculaires ou achalasiques au niveau du duodénum. Une fois l'obstacle contourné, les symptômes ne disparaissent pas de façon catégorique mais régressent progressivement. Peut-être existe-t-il une déficience du plexus mésentérique. Nous n'avons pas pratiqué de biopsie de la paroi duodénale et, rétrospectivement, regrettons de l'avoir omise.

Une publication récente de Kaiser et de ses collaborateurs (11) rapporte les résultats excellents de la duodéno-jéjunostomie. Toutes les manifestations du syndrome sont attribuées au seul fait anatomique. Nous avons pensé présenter deux observations où l'évolution fait soupçonner une étiologie plus complexe.

RÉSUMÉ

Les observations de deux patients traités par une duodéno-jéjunostomie pour un syndrome de l'artère mésentérique supérieure sont présentées. La physiopathologie et l'aspect clinique sont discutés. L'hypothèse d'une association étiologique est suggérée à savoir l'existence d'une compression anatomique et d'une achalasie duodénale.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBRECHT, *in* BOCKUS, Gastro-enterology, *W. B. Saunders*, 1944.
2. BARKER, L. F., Discussion of the relation of dilatation of the duodenum to gastric disturbances, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **17** : 36, 1906.

3. BARBER, W. H., Dilatation of the duodenum, *Ann. Surg.*, **62** : 433, (oct.) 1915.
4. BECK, Clinique et traitement du mégaduodénum, *Zbe Cbir.*, **59** : 1730, 1932.
5. BERGERET, A., Traitement des stages de la troisième portion du duodénum, *Arcb. mal. ap. dig.*, **33** : 131, 1944.
6. BLOODGOOD, J. C., Acute dilatation of the stomach, gastromesenteric ileus, *Ann. Surg.*, **46** : 736, 1907.
7. BOCKUS, H. L., Gastro-enterology, Chronic intermittent arteriomesenteric occlusion of the duodenum, vol. II, p. 60-72, *W. B. Saunders*, 1944.
8. DELBERT, P., et de VADDER, La gastro-pyloro-duodéno-entérostomie, *Bull. Acad. méd.*, Paris, **99** : 274, 1928.
9. DEVINE, H. B., Basic principles and supreme difficulties in gastric surgery, *Surg., Gyn. and Obst.*, **40** : 1 (jan.) 1925.
10. GLÉNARD, F., Étude sur l'entéroptose, *Lyon méd.*, 1885.
11. KAISER, G. C., MCKAIN, J. M., et SHUMACKER, jr., H. B., The superior mesenteric artery syndrome, *Surg., Gyn. and Obst.*, **110** : 133, 1960.
12. ROKITANSKY, C., Lehrbuch der pathologischen Anatomie, p. Wien, 1861.
13. STAVELY, A., Chronic gastromesenteric ileus, *Surg., Gyn. and Obst.*, **11** : 288, 1910.

FISTULE ARTÉRIO-VEINEUSE DE L'UTÉRUS *

par

René SIMARD [1] et Robert GARNEAU, [2] F.R.C.P. (C)

de l'Hôpital du Saint-Sacrement

Introduction

L'hystérectomie pour troubles fonctionnels fut malheureusement, comme chacun sait, trop librement pratiquée autrefois en certains milieux. Elle demeure une opération généralement condamnable qui trahit souvent non seulement une ignorance impardonnable d'une thérapeutique médicale efficace mais aussi quelquefois une absence d'éthique professionnelle ou de sens moral.

Pourtant, en dernier ressort, dans quelques rares cas d'hémorragie utérine grave, incontrôlable par tout autre moyen, on peut être forcé de recourir à l'hystérectomie, même si on n'a pu mettre en évidence de lésion organique. C'est toujours à regret qu'on s'y résigne ; et si, pièce en mains, le pathologiste découvre une lésion, c'est avec joie, si paradoxal que cela paraisse, qu'on reconnaît une erreur de diagnostic qui justifie après coup une intervention mutilante.

---

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 6 avril 1960.

1. Chef du département de gynécologie et d'obstétrique de la Faculté de médecine et consultant en gynécologie à l'Hôpital du Saint-Sacrement.

2. Assistant universitaire dans le département d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine et assistant dans le Service d'anatomie pathologique de l'Hôpital du Saint-Sacrement.

C'est une observation de ce genre que nous avons cru intéressant de rapporter.

OBSERVATION

La patiente, une femme de 33 ans, ne présente rien de particulier dans ses antécédents. En 1951, une première grossesse interrompue par un avortement au troisième mois, fut suivie d'un curetage. Par la suite, en 1952 et en 1955, elle accoucha à terme sans autres complications qu'une légère hémorragie de la délivrance (au dernier accouchement) attribuée à une inertie utérine confirmée par une révision négative de la cavité.

Les menstruations sont toujours normales, elles durent quatre jours et le cycle régulier est de 28 jours. La patiente n'a jamais fait de métrorragies.

Or voici le drame en trois épisodes dont cette dame fut victime l'été dernier :

1. Le 21 avril 1959, les règles arrivent un peu hâtivement (au vingt-troisième jour) et au lieu de s'arrêter, le quatrième jour, donnent suite à une hémorragie courte, mais qui se répète le sixième jour. Consulté à un moment où la malade ne saigne que très peu, et comme l'examen génital de même que l'interrogatoire ne suggèrent qu'un trouble fonctionnel, nous prescrivons des dérivés d'ergot et du bleu de toluidine (Blutène, Abbott). Comme les hémorragies intermittentes persistent, nous faisons admettre cette patiente à l'hôpital le 2 mai 1959. Voici sommairement ce qu'on relève au dossier : tension artérielle : 100/65 ; globules rouges : 3 600 000 par mm^3 ; globules blancs : 7 200 par mm^3 ; hémoglobine : 10,25 g. Un examen gynécologique fait au cours d'un curetage d'urgence montre un utérus petit, en position normale et mobile. Le col est sain et les annexes imperceptibles. La curette ramène quelques débris de muqueuse d'apparence normale. L'examen histologique de ces débris de curetage révèle des glandes atrophiques qui présentent l'aspect général de la phase folliculinique. Les cellules reposent dans un stroma abondant en partie dense et fasciculé, en partie hémorragique (professeur Carlton Auger). Après le curetage, l'hémorragie persiste,

abondante et inquiétante, malgré l'emploi d'ergométrine intraveineuse. L'administration de 20 mg d'œstrogènes conjugués (Prémarine, Ayerst) par voie intraveineuse est alors suivie de l'arrêt instantané, spectaculaire et définitif de l'hémorragie. La patiente quitte l'hôpital trois jours plus tard en excellent état.

2. La patiente a des règles normales en mai et en juin. En juillet, cependant, les méno-métrorragies recommencent. Elle entre d'urgence à l'hôpital le 18 juillet. L'examen clinique est encore complètement négatif mais l'anémie est manifeste : globules rouges : 2 000 000 par mm^3 ; hémoglobine : 4,9 g ; anisocytose ; polychromatophilie. Les temps de saignement et de coagulation sont normaux et la rétractilité du caillot se fait normalement. La patiente reçoit une transfusion et, à tout hasard, de la vitamine K et du bleu de toluidine. Mais, comme au mois de mai, ce n'est qu'après l'administration intraveineuse d'œstrogènes que l'hémorragie s'arrête vraiment. La récupération est alors rapide avec des transfusions sanguines et, cinq jours après son admission, la patiente quitte l'hôpital. La formule sanguine indique à ce moment : globules rouges : 4 000 000 par mm^3 ; hémoglobine : 10,0 g.

Cette fois cependant le répit ne sera pas long.

3. Le 27 août, soit 35 jours après le départ de l'hôpital, les hémorragies recommencent, abondantes, indolores, bien qu'au sang se mêlent de nombreux caillots. Le repos et les médicaments habituels ne tarissent pas les hémorragies malgré, encore une fois, l'absence de tout signe d'affection organique décelable à l'examen gynécologique.

On doit donc admettre de nouveau cette patiente à l'hôpital le 2 septembre, en état d'anémie importante comme l'indique la formule sanguine à l'admission : globules rouges : 2 800 000 par mm^3 ; hémoglobine : 7,2 g ; plaquettes sanguines : 220 000 par mm^3 ; anisocytose ; anisochromie.

La malade est soumise à des transfusions sanguines et reçoit de nouveau, suivant la méthode de Karnaki, des œstrogènes conjugués (par voie intraveineuse) qui, cette fois, semblent dépourvus de tout effet probant. Les hémorragies reprennent avec ce caractère d'intermittence qui les rend terribles, puisqu'elles surviennent foudroyantes (500 à 1 200 cm^3) au moment où on les croit maîtrisées.

Tout est alors mis en œuvre pour découvrir la cause de ces ménométrorragies qui menacent la vie de la patiente. On peut éliminer chez elle :

a) Les affections pelviennes organiques importantes grâce aux examens génitaux négatifs répétés ;

b) Les affections de l'endomètre d'origine gravidique ou autre, par le curetage déjà fait ;

c) La desquamation anormale de la caduque utérine (*irregular shedding*) de Pankow ;

d) Les affections générales et les avitaminoses ;

e) Les ménorragies d'origine psychique, qui n'atteignent jamais cette importance et qui n'avaient pas ici leur raison d'être ;

f) Les troubles hormonaux : l'urgence d'un traitement curatif et l'état de la patiente ne permettent pas d'en faire une étude valable. Néanmoins nous pensons à la possibilité d'une hypothyroïdie. Devant l'impossibilité de déterminer le métabolisme, nous demandons une cholestérolémie. Elle est normale et cela nous détourne un peu de cette hypothèse.

g) La dyscrasie sanguine n'est presque jamais le facteur uniquement responsable des méno-métrorragies. Cependant, nous faisons appel à l'hématologiste (docteur J.-M. Delâge) afin qu'il étudie le problème sanguin chez notre malade. Les examens de l'hémostase (tableau I) ne révèlent rien de positif sauf une fibrinolyse anormale constatée la veille de l'opération et qui est vraisemblablement l'effet du processus hémorragique grave plutôt que sa cause. Notons cependant que le jour de l'opération les temps de Quick, de récalcification du plasma et de thromboplastine partielle étaient légèrement anormaux. Ils tendaient à démontrer une hypercoagulabilité. Il est difficile d'attacher une signification absolue à ce fait mais il cadre bien avec des observations antérieures d'hypercoagulabilité paradoxale dans certains cas de fibrinolyse.

Bref, de quelque côté que nous nous tournions, aucune explication pathogénique ne permet d'espérer apporter rapidement remède à cette femme qui saigne toujours.

Le 7 septembre, vers 16 heures, elle perd de nouveau 500 cm^3 de sang en quelques minutes ; 12 heures plus tard, elle en perd 1 200 cm^3

TABLEAU I

Épreuves d'hémostase

		5 sept.	7 sept. *	10 sept.
Temps de Quick	Malade.....	9″	9″	
	Témoin.....	11″	11″	
Temps de récalcification du plasma	Malade.....	120″	120″	
	Témoin.....	120″	170″	
Temps de thromboplastine partielle	Malade.....	50″	34″	
	Témoin.....	50″	54″	
Temps de thrombine	Malade.....	14″	16″	
	Témoin.....	15″	16″	
Consommation de la prothrombine	Malade.....	105″	90″	
	Témoin.....	90″	51″	
Recherche d'anticoagulants circulants		Négative	Négative	
Plaquettes		200 000/mm^3		
Signe du lacet		Négatif		
Fibrinogène (valeur normale : 2 à 4 g%.)			2,34 g‰	4,5 g‰
Recherche de fibrinolysines			Positive	
Temps de saignement			1 min. 30 sec.	
Temps de coagulation			9 min.	

* **Hystérectomie** pratiquée le 7 septembre 1959.

et tombe temporairement en état de choc grave. C'est alors que l'hystérectomie est décidée. Nous pratiquons une laparotomie quelques heures plus tard.

A l'ouverture de l'abdomen, on constate l'absence de toute anomalie utérine. Les annexes, par ailleurs normales, sont cependant le siège de dilatations veineuses. Quelques adhérences lâches unissent la trompe gauche au cul-de-sac de Douglas où on trouve un petit caillot en voie d'organisation. L'hystérectomie est pratiquée.

Les suites opératoires se déroulent normalement et la patiente quitte l'hôpital huit jours plus tard en bonne santé. Deux jours après l'opération, le taux du fibrinogène avait presque doublé.

Un point important de cette observation reste à discuter : pourquoi cette malade saignait-elle ? L'étude histologique de la pièce opératoire allait fournir la clef de l'énigme.



Figure 1. — La photo représente l'épaisseur d'un versant du myomètre. La fistule artério-veineuse occupe les deux tiers du segment de celui-ci. Elle vient s'ouvrir dans la cavité utérine, à droite, au point indiqué par la flèche blanche. (Hémalun — érythrosine — safran — × 6.)

Examen anatomo-pathologique (Hôpital du Saint-Sacrement, numéro 1493-60) :

Description macroscopique. Le corps utérin mesure 7 × 5,5 × 3,5 cm. Il est régulier et le myomètre a une épaisseur moyenne de 18 mm.

Examen microscopique. L'endomètre est à la phase prolifère (folliculinique). Les glandes sont formées de cellules cylindriques assez

hautes, dont le noyau est parfois en mitose. Elles sont entourées d'un stroma cytogène assez abondant et dense. L'un des versants du myomètre est formé de fibres musculaires et de vaisseaux sanguins normaux. L'autre, par ailleurs un peu hypertrophié, refoule légèrement l'endomètre. Cette hypertrophie localisée est située à mi-chemin entre le fond et l'isthme et mesure environ 1,5 × 2,0 cm. Elle répond à la présence de plusieurs vaisseaux sanguins artériels ou veineux. Dans cette région, les cellules musculaires sont moins nombreuses que du côté opposé (figure 1).



Figure 2. — Vaisseaux artériels et veineux situés dans la zone sous-endométriale du myomètre. (Hémalun — érythrosine — safran — × 400.)

Étude des vaisseaux. Une coloration du tissu élastique par la méthode de Weigert à la résorcine-fuschsine a mis en évidence plusieurs types de vaisseaux sanguins. D'abord des artérioles et des veinules d'aspect normal. Les premières ont une limitante élastique interne bien individualisée. En s'éloignant de la sous-séreuse, certaines artérioles s'entourent d'un manchon de fibres élastiques hyperplasiques qui se continuent dans le tissu conjonctif adjacent. Dans la partie moyenne et dans le tiers interne du myomètre, apparaissent de gros vaisseaux sanguins dont la structure diffère de celle des formations vasculaires dé-

crites plus haut. Le calibre augmente considérablement et la distinction entre les vaisseaux artériels et veineux devient plus difficile. Certains sont d'aspect artériel. Leur média est bien individualisée et la limitante élastique est nette, parfois séparée de la couche moyenne par du tissu fibreux. D'autres vaisseaux sanguins présentent une morphologie veineuse. La lumière est parfois irrégulière et déformée par des bourgeons fibreux. Enfin, vers la surface, ces deux aspects morphologiques sem-

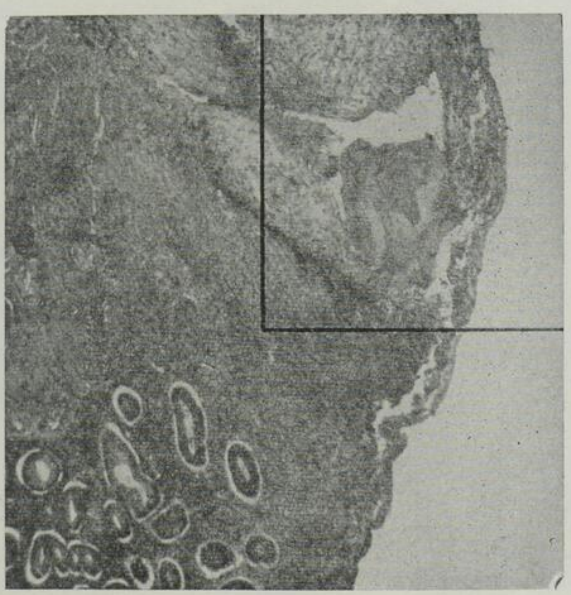


Figure 3. — Glandes endométriales en bas et à droite. En haut et à gauche (dans l'encadrement), le point de rupture de la fistule artério-veineuse dans la cavité est comblé par un thrombus plaquettaire. (Hémalun — érythrosine — safran — × 300.)

blent se confondre l'un dans l'autre. Les vaisseaux sont très irréguliers. Les parois musculaires sont dissociées par de la sclérose et on retrouve ici et là des fibres élastiques ondulées rappelant les limitantes élastiques vasculaires (figure 2).

Cette observation nous semble intéressante parce que, à notre avis, c'est la première fois dans les cas rapportés qu'on peut mettre en évidence le point de rupture dans l'endomètre. En effet, on peut voir une solution de continuité dans la paroi d'un gros vaisseau qui vient

s'épanouir à la surface de l'endomètre. Cette rupture de la paroi d'un vaisseau est recouverte d'un mince liséré de cellules épithéliales, la coupe ne passant pas exactement au centre du point de rupture. La rupture pariétale est comblée par un thrombus plaquettaire (clou hémostatique) (figures 3 et 4).

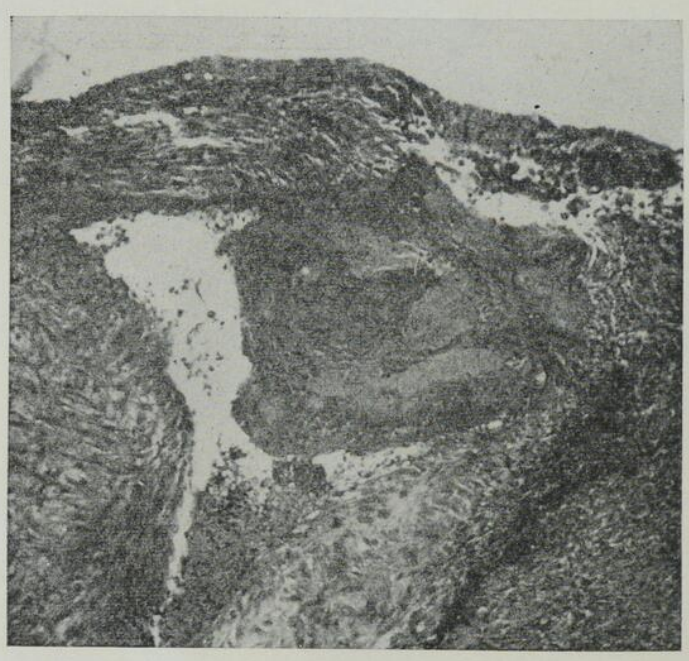


Figure 4. — Agrandissement de l'encadrement de la figure 3. (Hémalun — érythrosine — safran — × 600.)

HISTORIQUE

Wuokko, en 1958 (8), rapporte un vingt-troisième cas d'anévrisme développé dans le territoire des artères utérines. Ces anévrismes sont extra-utérins ou intra-utérins. Il y a dans la littérature une douzaine de cas de fistules artério-veineuses intra-utérines. Nous avons revu huit de ces cas et en ajoutons un neuvième. Le tableau II résume les principaux points à signaler dans ces observations. Les cas analysés ici ont été publiés sous les noms suivants : anévrisme cirsoïde de l'utérus

Tableau II

Fistule artério-veineuse de l'utérus

Cas	Age	Antécédents obstétricaux	Symptômes	Examen physique	Constatations opératoires	Opérations	Pathologie	Évolution
1. Dubreuil et Loubat, 1926	62 (53)*	Para IV	Hém. utérines, 1½ an Anémie	Utérus hypertrophié Pulsations vaginales Hémorragies utérines	Utérus hypertrophié, spongieux mou, pulsatile ; *thrill* Vaisseaux para-utérins dilatés. Hémostase difficile	Hystérectomie	Myom. fibreux	Décès 5e jour post-opératoire
2. Graves et Smith, 1927	62 (48)	Gravida V Para IV	Hém. utérines, 3 sem. Anémie	Culs-de-sac vaginaux pulsatiles	Curetage : hémorragies abondantes Utérus hypertrophié, spongieux pulsatile. Varicosités pelviennes Hémostase difficile	Hystérectomie	Myom. fibreux	Guérie
3. Reynolds, Owen et Cantor, 1949	42	Gravida II Para I	Céphalées, engourdissements, jambe	Utérus hypertrophié mou	Curetage : hém. abondantes Utérus hypertrophié, mou Varicosités pelviennes Hémostase difficile	Hystérectomie Laparatomie re : hémorrag.	Myom. fibreux	Guérie
4. Berlin, Shore et Horwitz, 1952	63 (55)	Gravida X Para VIII	Hém. utérines 7 jours	Utérus hypertrophié	Utérus hypertrophié, mou, fond irrégulier Hémostase difficile	Hystérectomie	Myom. fibreux	Guérie
5. Gaines et Greenwald, 1953	58 (45)	Gravida VII Para IV	Hém. utérines, 2 semaines	Utérus hypertrophié, mou, vagin pulsatile *Thrill*, hém. utérines	Curetage : gros caillots Utérus hypertrophié, mou Varicosités pelviennes Hémostase difficile	Hystérectomie	Myom. fibreux Communications artério-veineuses	Guérie
6. Williams, 1954	34	Gravida O	Hém. utérines, 2 ans	Culs-de-sac vaginaux pulsatiles	Utérus mou, pulsatile *Thrill*, varicosités pelviennes Hémostase difficile	Hystérectomie		Guérie
7. Gardner, 1954	43	Gravida O	Ménorragies, 31 ans Anémie	Utérus hypertrophié, mou. Culs-de-sac vaginaus pulsatiles *Thrill*, souffle ut.	Utérus hypertrophié, mou pulsatile	Hystérectomie	Communications artério-veineuses	Guérie
8. Hoge, 1955	58 (52)	Gravida X Para VII	Hém. utérines 8 semaines		Curetage : hém. abondantes Varicosités pelviennes	Hystérectomie vaginale	Anastomoses artério-veineuses	Guérie
9. Simard et Garneau, 1960	33	Gravida III Para II	Hém. utérines 6 mois Anémie		Curetage : hém. abondantes Varicosités tubo-ovariennes	Hystérectomie		Guérie

* Le chiffre entre parenthèses représente l'âge de la ménopause.

[Dubreuil et Loubat (2), Gardner (4)], anévrisme artério-veineux de l'utérus [Reynolds, Owen et Cantor (6), Williams (7)], fistule artério-veineuse de l'utérus [Gaines et Greenwald (3), Hoge (5)], et artériectasie de l'artère utérine [Berlin, Shore et Horwitz (1)].

Age :

Quatre malades n'étaient pas ménopausées et étaient âgées de moins de 45 ans. L'âge des cinq autres patientes variaient de 58 à 63 ans.

Antécédents obstétricaux :

Deux malades n'avaient jamais été enceintes. Dans les sept autres cas, le nombre des grossesses variaient de deux à dix, avec un total de 48.

Symptômes :

Dans huit cas, le symptôme majeur qui avait amené la malade à consulter était des hémorragies utérines (ménorragies, ou métrorragies ou les deux à la fois). Ces pertes sanguines duraient depuis quelques semaines dans quatre cas ; depuis six mois à deux ans dans trois cas ; enfin, la malade de Gardner présentait des ménorragies depuis sa puberté apparue 31 ans auparavant. Dans le cas rapporté par Reynolds, Owen et Cantor (6), la patiente était venue consulter pour des céphalées au cours des périodes menstruelles et des engoudissements dans la jambe droite. Un examen physique avait révélé alors un utérus augmenté de volume et de consistance ramollie. Plusieurs de ces malades présentaient une anémie secondaire aux hémorragies utérines.

L'examen physique avait démontré cinq fois un utérus hypertrophié. Dans quatre autres cas, l'utérus était de volume normal. Lorsque l'utérus était augmenté de volume, l'examen gynécologique avait permis en outre de constater une consistance plus molle de la paroi utérine dans trois cas. Chez trois malades, les culs-de-sac vaginaux étaient pulsatiles. Un frémissement cataire avait été perçu deux fois et un souffle utérin une fois. Trois malades avaient présenté des hémorragies utérines au cours de l'examen gynécologique.

Constatations opératoires :

a) Curetage utérin. Cinq curetages pratiqués chez cinq patientes ont tous été suivis d'hémorragies utérines profuses, graves.

b) Hystérectomie. Dans huit cas, l'hystérectomie a été pratiquée par voie abdominale. Dans un neuvième cas, elle fut faite par voie vaginale. Chez cette dernière malade, le chirurgien a constaté des varicosités autour du vagin, de la vessie et de l'utérus. A l'ouverture de l'abdomen, les constatations suivantes ont été faites : hypertrophie utérine (six fois), utérus spongieux, de consistance ramollie (sept fois), utérus pulsatile (quatre fois), *thrill* (trois fois), vaisseaux para-utérins dilatés et/ou hypertrophiés (huit fois) et une hémostase difficile (six fois).

Pronostic :

Dans tous les cas analysés dans ce travail, l'hystérectomie a été pratiquée. Les suites opératoires ont été normales dans sept cas. La patiente de Dubreuil et Loubat (2) est décédée d'obstruction intestinale cinq jours après l'intervention chirurgicale. Celle de Graves et Smith a fait un léger accident cérébro-vasculaire après l'opération. Huit malades étaient en bonne santé plusieurs mois après l'hystérectomie.

Lésions pathologiques :

Les lésions macroscopiques et histologiques retrouvées dans ces cas de fistule artério-veineuse de l'utérus sont assez simples et ne méritent pas une description élaborée. A l'œil nu, les lésions sont caractérisées surtout par la présence dans le myomètre de vaisseaux sinueux, dilatés, pouvant atteindre parfois un diamètre de un cm. Les cas retrouvés dans la littérature médicale et analysés ici présentaient donc des lésions macroscopiques beaucoup plus évidentes que celles observées chez notre malade, Madame Hoge (5) signale des vaisseaux dilatés pénétrant profondément dans le myomètre jusqu'à l'endomètre. Dans l'observation de Berlin, Shore et Horwitz (1), la fistule artério-veineuse était surtout située dans le fond de l'utérus.

L'examen microscopique montre dans le myomètre des vaisseaux dilatés, tortueux, à paroi plus ou moins sclérosée et d'aspest veineux et artériel. Souvent, la nature artérielle ou veineuse de ces vaisseaux est difficile à préciser. Dans quelques cas, les auteurs ont pu mettre en évidence des communications artério-veineuses [Gaines et Greenwald (3), Gardner (4), Hoge (5)].

Plusieurs auteurs ont rapporté une fibrose du myomètre, surtout autour des vaisseaux de la fistule. Nous n'en avons retrouvé dans notre observation qu'un léger degré dans la zone de l'anévrisme.

A notre avis, les points histologiques suivants méritent d'être signalés chez notre patiente : premièrement, la mise en évidence d'une rupture récente dans la cavité utérine d'un des vaisseaux constituant la fistule artério-veineuse et, deuxièmement, la présence d'un thrombus plaquettaire récent qui est venu combler la perte de substance dans la paroi du vaisseau et arrêter ainsi l'hémorragie (figures 3 et 4). Ceci concorde parfaitement avec la clinique si on se rappelle que notre patiente a présenté une hémorragie utérine importante quelques heures avant l'intervention chirurgicale.

CONCLUSIONS

La fistule artério-veineuse de l'utérus, si on consulte la littérature médicale, est une affection rare. Cependant, cette rareté, peut être relative soit parce que l'affection a été méconnue, soit parce qu'il n'y a pas eu de confirmation histologique soit enfin parce que l'observation n'a pas été publiée. La fistule artério-veineuse de l'utérus donne généralement les signes suivants : des hémorragies utérines importantes, difficiles à expliquer, un utérus augmenté de volume, mou, et parfois pulsatile, des culs-de-sac vaginaux pulsatiles, un souffle utérin dans un utérus non gravide et un frémissement cataire. A l'intervention chirurgicale les vaisseaux para-utérins sont très dilatés. Si on comprime l'utérus, on perçoit des pulsations et cette pression manuelle chasse le sang des vaisseaux et diminue ainsi le volume de l'utérus.

Nous voulons également signaler l'extrême gravité de cette affection, le danger de la simple dilatation du col ou du curetage utérin. Dans un tel cas, l'hémostase est presque toujours difficile.

RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent l'observation d'une fistule artério-veineuse de l'utérus survenue, chez une femme mariée de 33 ans. Le symptôme principal a été des hémorragies utérines d'une durée de six mois. Le

diagnostic n'a pu être fait qu'après l'examen microscopique de la pièce opératoire, la lésion étant trop petite pour donner les signes caractéristiques. L'examen attentif de l'utérus n'avait pas permis de montrer des modifications macroscopiques pouvant faire penser à une fistule artério-veineuse intra-utérine. Tout le cycle des examens cliniques dans le but d'établir un diagnostic précis est étudié. Un point histologique particulier est signalé : la mise en évidence du point de rupture dans la cavité utérine du vaisseau qui avait été cause de la dernière hémorragie survenue quelques heures avant l'hystérectomie.

Suit une revue de la littérature médicale. Une douzaine de cas semblables auraient déjà été rapportés. Les auteurs en analysent huit auxquels ils ajoutent leur propre observation.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERLIN, P. F., SHORE, B., et HORWITZ, D., Arteriectasia of the uterine artery, *Am. J. Obst. Gyn.*, **64** : 347-352, 1952.
2. DUBREUIL, G., et LOUBAT, E., Anévrysme cirsoïde de l'utérus (Étude anatomo-pathologique), *Ann. Anat. Patb.*, **3** : 697-748, 1926.
3. GAINES, A., et GREENWALD, J. C., Uterine arteriovenous fistula, *Am. J. Obst. Gyn.*, **65** : 997-1005, 1953.
4. GARDNER, H. L., Cirsoid aneurysm of the uterus, *Am. J. Obst. Gyn.*, **68** : 845-853, 1954.
5. HOGE, H., Arteriovenous fistula of the uterus, *Southern Med. J.*, **48** : 18-20, 1955.
6. REYNOLDS, R. P., OWEN, C. I., et CANTOR, M. O., Arteriovenous aneurysm of uterine artery and vein, *J.A.M.A.*, **141** : 841-842, 1949.
7. WILLIAMS, A., Arteriovenous aneurysm of the uterus, *Am. J. Obst. Gyn.*, **67** : 198-200, 1954.
8. WUOKKO, P., Über Aneurysmen der Arteria uterina und deren Ulrzweigungen auf Grund eines operierten Falles, *Ann. Chir. Gyn. Fenniæ*, **47** : 335-342, 1958.

BLOCS AURICULO-VENTRICULAIRES ET TENTATIVE DE STIMULATION DES VENTRICULES PAR LES OREILLETTES

par

Émile BERTHO, F.R.C.S. (C)

chef du Service de chirurgie cardio-vasculaire
à l'Hôtel-Dieu Saint-Vallier de Chicoutimi

Il y a quelques années seulement en face d'un bloc auriculo-ventriculaire, la médecine était dépourvue. Le médecin assistait le plus souvent, malgré l'éphédrine, à une bradycardie irréductible et fatale. L'isoprotérénol, la stimulation électrique du myocarde et la possibilité future de transmettre directement l'influx des oreillettes aux ventricules permettent actuellement de faire disparaître les symptômes et les conséquences du bloc auriculo-ventriculaire.

Après un bref aperçu sur l'étiologie des blocs auriculo-ventriculaires et leurs conséquences physiologiques et pathologiques nous exposerons les moyens actuels d'y remédier et nous y ajouterons les essais de tentative de stimulation directe des ventricules par les oreillettes dans le laboratoire de chirurgie expérimentale. Une étude de la littérature et principalement de la littérature récente au sujet des blocs auriculo-ventriculaires ne fait pas mention de cette méthode de traiter les blocs auriculo-ventriculaires.

ÉTIOLOGIE DES BLOCS AURICULO-VENTRICULAIRES

Il existe trois types principaux de bloc auriculo-ventriculaire (4, 5 et 13).

1. Le bloc auriculo-ventriculaire congénital qui représenterait de dix à quinze pour cent de tous les blocs. Ce bloc ne requiert ordinairement pas de traitement mais une étude hémodynamique à la recherche de malformations cardiaques qui existeraient dans environ 25 pour cent de ces cas.

2. Le bloc auriculo-ventriculaire apparaissant soit au cours :

a) de l'ischémie du système autonome du cœur dans les infarctus myocardiques et en particulier les infarctus massifs du septum ventriculaire et l'obstruction de la coronaire droite qui nourrit 90 pour cent du système autonome du cœur (3) ;

b) des calcifications des valvules aortiques ou de l'anneau mitral s'étendant sur le faisceau de His ; des myocardites, de la syphillis ou du cancer ;

c) de l'intoxication à la digitaline et, plus rarement, à la quinidine.

Ide's dans une compilation de 71 cas de blocs auriculo-ventriculaires a trouvé :

9 blocs congénitaux ;
50 blocs d'origine ischémique ou infectieuse ;
12 blocs dus à l'intoxication digitalique.

Dans ce deuxième groupe de bloc ou de dissociation auriculo-ventriculaire il est nécessaire d'agir rapidement et vigoureusement pour maintenir un débit sanguin satisfaisant.

3. Le bloc auriculo-ventriculaire apparaissant au cours de la chirurgie intracardiaque. Ce bloc se voit en particulier dans le traitement de la communication interventriculaire, de l'*ostium primum* et du canal auriculo-ventriculaire. Au cours de la réparation de ces lésions, le nœud de Tawara, le faisceau de His, peuvent être ligaturés ou envahis par de l'œdème ou par un hématome, ou tout simplement être temporairement

sidérés par l'anoxie qu'entraîne l'arrêt cardiaque. Malgré les essais pour découvrir le système autonome du cœur au cours de ces interventions (2), un bloc auriculo-ventriculaire, soit temporaire soit définitif, apparaît dans environ dix pour cent des cas. Ce type de bloc requiert un traitement immédiat et prolongé sinon l'issue est ordinairement fatale.

CONSÉQUENCE PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE DU BLOC AURICULO-VENTRICULAIRE

La principale conséquence physiopathologique du bloc auriculo-ventriculaire est la réduction du débit sanguin. Cette réduction du débit sanguin est proportionnelle à la réduction de la fréquence cardiaque, car les ventricules, tout au moins au début, conservent le même volume d'éjection. Exemple : un cœur normal battant à 70 à la minute et éjectant à chaque contraction 70 cm^3, a un débit-minute de 4 900 cm^3. Qu'il survienne un bloc auriculo-ventriculaire et que les battements cardiaques soient réduits à 35 à la minute, son débit-minute tombera à 2 450 cm^3 : le myocarde, le cerveau, les reins, etc., seront par conséquent deux fois moins irrigués : c'est ce qui explique les syncopes, la fatigabilité, l'insuffisance cardiaque qui, ici, paradoxalement pourra être traitée par la digitaline. Certaines morts rapides au cours de l'infarctus du myocarde peuvent être expliquées par le bloc auriculo-ventriculaire, car au ralentissement du cœur, s'ajoute une zone infarcisée non contractile, et le débit sanguin décroît considérablement.

Si le malade survit, les ventricules vont augmenter leur capacité d'éjection jusqu'à la doubler, à l'instar du cœur de l'athlète de compétition qui peut battre à 40 et supporter des efforts extrêmes. A l'*University Hospital* (11 et 12) de Minneapolis, on a pu démontrer au laboratoire, qu'un cœur prend trois semaines après la création d'un bloc auriculo-ventriculaire pour atteindre un débit sanguin sensiblement égal à son débit initial. Cette augmentation du débit se fait par une augmentation du volume d'éjection de chaque contraction ventriculaire. Ce delai est d'importance capitale car le vrai danger du bloc existe au moment où il se produit et dans les jours qui le suivent ; aussi est-il impérieux de le traiter immédiatement.

TRAITEMENT DU BLOC AURICULO-VENTRICULAIRE

Jusqu'en 1955, il n'existait pratiquement aucun traitement du bloc auriculo-ventriculaire. L'éphédrine réussissait avec peine à augmenter les pulsations cardiaques. A partir de 1955 (7 et 9), l'isuprel a permis de faire batte le cœur à une fréquence subnormale, par son action directe sur la fibre myocardique. Ce médicament peut se donner par voie intraveineuse ou par voie intrarectale. Il comporte des inconvénients :

a) Au début, il est difficile de trouver la dose minimum efficace ;

b) Il entraîne de l'accoutumance et il peut devenir nécessaire d'utiliser des doses très élevées, jusqu'à 15 et 30 mg par heure par voie intrarectale ;

c) Certains cas de blocs auriculo-ventriculaires sont rebelles à ce médicament.

Cependant cette substance est toujours employée et souvent conjointement avec la stimulation électrique. Avant l'emploi de l'isuprel, pratiquement 100 pour cent des malades mouraient à la suite des blocs auriculo-ventriculaires chirurgicaux. Après son utilisation la mortalité a été réduite à 40 pour cent.

La stimulation électrique du myocarde (1) a encore réduit cette mortalités de zéro à cinq pour cent. Une électrode unipolaire est fixée sur le myocarde et l'autre électrode sous la peau. Ces électrodes sont reliées à un *pace-maker* (transitor) et un voltage faible (un à 12 volts) suffit à stimuler le cœur à la fréquence désirée. L'électrode myocardique peut même être introduite par voie cutanée (10) à l'aide d'une aiguille à ponction lombaire. Tout récemment l'électrode unipolaire s'est vue supplantée par l'électrode bipolaire (6). Cette dernière est enchassée dans une lame de *silastic*. Sa fixation définitive sur le myocarde, de préférence le ventricule gauche, muscle plus épais et plus résistant, permet de guérir les blocs auriculo-ventriculaires médicaux ou chirurgicaux permanents. Les *pace-makers* actuellement sur le marché ont une durée d'au moins cinq ans et les batteries sont valables pour environ 1 000 heures (figure 1).

MÉTHODES EMPLOYÉES

Ces expériences ont été conduite chez six chiens chez lesquels nous avons provoqué un bloc auriculo-ventriculaire. Trois chiens ont servi à mettre au point les *pace-makers* et les électrodes ; chez les trois autres chiens nous avons expérimenté la stimulation du ventricule par l'oreillette.

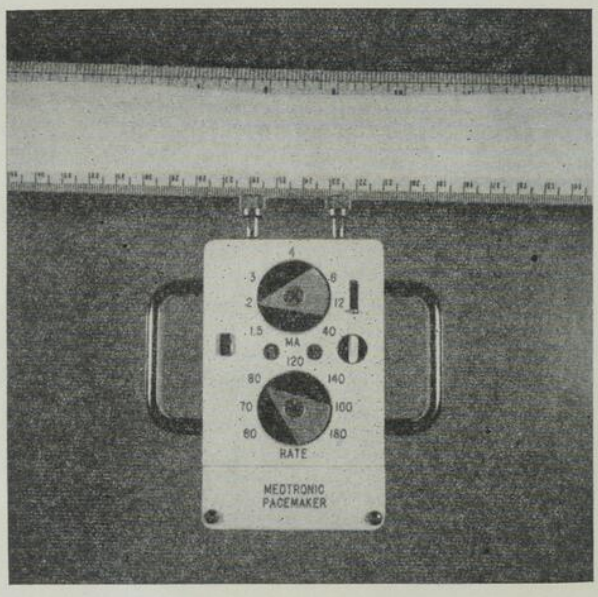


Figure 1. — Un *Pace-maker*.

Ces six chiens avaient un poids variant de 30 à 40 livres. Une heure après la prémédication comprenant un sixième de grain de morphine et un cent cinquantième de grain d'atropine, les animaux ont été anesthésiés avec du pentothal intraveineux à 25 pour cent. La respiration a été régularisée par un respirateur automatique fonctionnant sous air comprimé. L'électro-cardiographe et l'électro-encéphalographe ont été installés. Après dissection de l'artère fémorale nous avons inscrit la pression artérielle de façon continue. Le thorax ouvert dans le cinquième espèce intercostal droit, nous disséquons les veines caves et plaçons

un cordon ombilical autour de ces veines ; la veine azygos est ligaturée. Nous provoquons deux blocs auriculo-ventriculaires en grattant avec une aiguille le septum auriculaire dans la région du nœud de Tawara et quatre blocs auriculo-ventriculaires en clampant les veines caves pendant deux à trois minutes et ligature du nœud de Tawara après ouverture de l'oreillette droite (90).

Chez trois chiens, après l'obtention d'un bloc auriculo-ventriculaire, nous avons fixé une électrode sur le ventricule droit et une autre électrode sous la peau ; dans ces trois cas où la fréquence cardiaque était réduite jusqu'à 10 et 20 pulsations à la minute, il a été possible à l'aide du *pace-maker* de faire battre le cœur à la fréquence désirée avec un voltage faible (un à trois volts). Chez le premier chien, le *pace-maker* a été interrompu le soir de l'opération et l'animal est mort une demi-heure plus tard. Chez le deuxième chien le *pace-maker* a été discontinué le lendemain de l'opération et cet animal est mort deux jours plus tard en insuffisance cardiaque droite. Chez le troisième chien, le *pace-maker* est resté en place cinq jours, puis retiré. L'animal survit après quatre mois, mais le bloc disparaissait le cinquième jour. Cet animal avait vraisemblablement un bloc provoqué par de l'œdème ou un hématome causés par la ligature incomplète du nœud de Tawara. Mais nous pensons que la stimulation électrique myocardique pendant quelques jours a permis à l'animal de franchir le cap dangereux de ce bloc auriculo-ventriculaire transitoire. La production d'un bloc auriculo-ventriculaire chez ces trois chiens avait pour but comme il a été dit plus haut, de vérifier l'action des *pace-makers*.

Chez les trois autres chiens nous avons tenté une expérience nouvelle. Après la production d'un bloc auriculo-ventriculaire, nous avons fixé l'auricule sur le ventricule chez deux chiens et invaginé l'auricule sur le septum ventriculaire chez le troisième chien, dans le but d'exciter directement le ventricule par l'auricule. L'auricule droit a été fixé à la soie 000 sur différents endroits du ventricule droit, mais il a été impossible de transmettre aux ventricules le rythme des oreillettes. Après épicardectomie du ventricule droit et de l'auricule, l'auricule a à nouveau été fixé sur le ventricule droit sans résultats. De ces deux chiens, un est mort une heure après l'expérience. L'autre survit depuis

deux mois après suture de l'auricule droit sur le ventricule droit, mais le bloc est disparu le lendemain de l'expérience. Nous pensons que cette disparition du bloc est due à la suture incomplète du nœud de Tawara ou à l'œdème provoqué mais non à la suture de l'auricule sur le ventricule. Toutefois, ce chien a fait de l'insuffisance cardiaque et a été digitalisé. Il a subi pendant quinze jours, dix ponctions thoraciques qui ont ramené en tout 6 000 cm^3 de liquide citrin (ce chien pesait 25 livres). Actuellement il est en parfait état et le cœur a un rythme normal. Cette insuffisance cardiaque droite pouvait être due à la fixation de l'auricule sur le ventricule. Cette intervention diminue en effet la capacité de remplissage de l'oreillette droite.

Chez le troisième chien, après la production d'un bloc auriculo-ventriculaire, l'auricule a été invaginé et fixé sur le septum ventriculaire, zone la plus réceptive du cœur et d'où part toute la théorie de l'électrocardiographie. Ici encore, au cours de cette expérience il a été impossible de transmettre le rythme auriculaire aux ventricules. Le chien est mort au cours de l'expérience : l'auricule obstruait sans doute la tricuspide ou la rendait trop incompétente.

DISCUSSION

Malgré des progrès fantastiques depuis cinq ans, dans le traitement du bloc auriculo-ventriculaire, le malade demeure encore tributaire de médicaments ou d'appareils même si ceux-ci sont réduits et peu encombrants. Stimuler directement les ventricules par l'auricule paraît une hypothèse extrêmement séduisante. Jusqu'à maintenant dans le laboratoire, cette méthode n'a pas donné de résultats convainquants mais les recherches continuent et il est possible qu'une technique plus élaborée et, en particulier, la fixation de l'auricule sur le septum ventriculaire, ou la mise en place d'un fil partant de l'oreillette et fixé sur le septum ventriculaire parvienne à exciter les ventricules.

Si cette méthode aboutissait à un résultat, qu'elle en serait le mécanisme ?

1. *Un stimulus électrique ?* vraisemblablement pas ; le potentiel électrique est trop faible aux oreillettes pour exciter la fibre myocardique.

2. *Un stimulus mécanique ?* c'est plus vraisemblable. Chaque contraction auriculaire provoquerait un choc sur le myocarde et déclencherait une contraction ventriculaire. En effet, tout choc ou piqûre sur le myocarde peut provoquer des extrasystoles.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

1. L'étiologie et la physio-pathologie des blocs auriculo-ventriculaires ont été brièvement exposées.

2. Le traitement actuel des blocs auriculo-ventriculaires est très encourageant. L'isuprel et surtout l'électrode bipolaire stimulée par un *pace-maker* ont abaissé la mortalité des blocs auriculo-ventriculaires en particulier chirurgicaux de zéro à cinq pour cent.

3. Une méthode nouvelle éliminant tout médicament et tout appareil a été expérimenté au laboratoire. Elle consiste en la fixation de l'auricule sur le ventricule ou le septum ventriculaire. Les résultats ne sont pas encore convainquants, mais il est difficile pour le moment de rejeter cette méthode. Elle est très séduisante et un *by-pass* de l'influx nerveux du système autonome du cœur est certainement possible dans l'avenir.

REMERCIEMENTS

Nous remercions de façon spéciale le docteur Demetrio Sodi Pallares pour les suggestions qu'il nous a faites.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN, P., et LILLEHEI, C. W., Use of induced cardiac arrest in open heart surgery, results in 70 patients, *Minn. Med.*, **40** : 672, 1957.
2. BITTENCOURT, D., LONG, D. M., LEE, Y. K., et LILLEHEI, C. W., Intracavital staining of the atrioventricular bundle with iodine compounds during cardiopulmonary bypass, *Circulation Research*, **7** : (sept.) 1959.
3. COHEN, D. B., DOCTOR, L., et PICK, A., Significance of atrioventricular block complicating acute myocardial infarction, *Am. Heart J.*, **55** : 215, 1958.
4. FRIEDBERG, C. K., Diseases of the heart, 2e éd., *W. B. Saunders Company*, Philadelphie et Londres, 1956.
5. GOULD, S. E., Pathology of the heart, *Charles C. Thomas*, 2e éd., Springfield, 1960.
6. HUNTER, S. W., ROTH, N. A., BERNARDEZ, D., et NOBLE, L. J., A bipolar myocardial electrode for complete heart block, *Lancet*, Minneapolis, **79** : (nov.) 1959.

7. LILLEHEI, C. W., Use of isuprel in treatment of post-surgical heart block, *J. Thoracic Surg.*, **33** : 57, 1957.
8. NATHANSON et MILLER, Clinical observations on new epinephrine-like compound methoxanne, *Am. J. M. Sc.*, **223** : 270, 1952.
9. TAUFIC, M., BASHOUR, F. A., et LEWIS, F. J., Production of heart block in dogs under direct vision, *Surg. Forum*, **5** : 96, 1954.
10. THÉVENET, A., HODGE, P. C., et LILLEHEI, C. W., The use of a myocardial electrode inserted percutaneously for control of complete atrioventricular block by an artificial pacemaker, *Dis. Chest*, **34** : 621, 1958.
11. WEIRICH, W. L., GOTT, V. L., PENETH, M., et LILLEHEI, C. W., The control of complete heart block by use of an artificial pacemaker and a myocardial electrode, *Circulation Research*, **6** : 410, 1958.
12. WEIRICH, W. L., GOTT, V. L., et LILLEHEI, C. W., Treatment of complete heart block by the combined use of a myocardial electrode and an artificial pacemaker, *Surg. Forum*, **8** : 360, 1958.
13. WOOD, P., Diseases of the Heart and Circulation, 2e éd., *J. B. Lippincott Company*, Philadelphie, 1956.

EFFETS DES ALKOXYGLYCÉROLS (Kaby 700) SUR LA LEUCOPÉNIE CONSÉCUTIVE À LA RADIOTHÉRAPIE *

par

Roger GHYS [1]

assistant au département de biochimie à la Faculté de médecine, université Laval

Introduction

L'irradiation par rayons X ou γ d'une zone étendue de l'organisme provoque différents symptômes qui constituent le syndrome connu sous le nom de « mal des rayons » (9). La leucopénie est un des symptômes les plus précoces. Elle traduit l'atteinte des tissus hématopoïétiques par les radiations ionisantes (12). Dans les cas extrêmes, tels que ceux provoqués par l'irradiation massive de la totalité de l'organisme, l'agranulocytose est un signe constant (7). De nombreuses thérapeutiques ont été proposées pour lutter contre celle-ci.

La leucopénie nous paraît cependant être une complication plutôt théorique d'un traitement radiothérapique bien conduit. En effet, un taux de globules blancs de 4 000 par mm^3 pendant le traitement ne nous semble pas constituer à lui seul un symptôme inquiétant. Dans notre

* Travail reçu pour publication le 12 avril 1960.

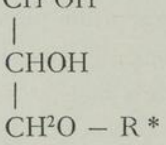
1. *Fellow* du Conseil national de recherches du Canada. Aspirant au Fonds national de la recherche scientifique de Belgique.

expérience radiothérapique, nous n'avons rencontré que très exceptionnellement une chute alarmante des leucocytes attribuable à l'irradiation. Elle était presque toujours le corollaire d'une chute du taux d'hémoglobine. Celle-ci était souvent beaucoup plus préjudiciable au malade et devait être corrigée par des transfusions sanguines.

Dans les traitements par antimitotiques où cette chute est fréquente, les études entreprises au moyen de fer radioactif (2) montrent que l'atteinte de la lignée rouge, bien qu'elle soit masquée par la longue durée de vie des érythrocytes est au moins aussi importante que celle de la lignée blanche. Ici encore, les transfusions sont à l'heure actuelle la meilleure thérapeutique.

Watkins et Giffin (8 et 18) ont soigné avec succès des angines agranulocytaires par l'ingestion de quantités élevées de moelle osseuse fraîche. Cette thérapeutique exigeant l'ingestion de dix g de moelle fraîche par jour est peu pratique et surtout peu agréable pour le malade, aussi a-t-on essayé de la remplacer par des extraits médullaires. En 1937, Marlberg et Wills (5, 14 et 15) rapportent les premiers succès de la thérapeutique par des fractions lipidiques insaponifiables provenant de la moelle (10). Ces fractions lipidiques ont été identifiées par Holmes (11) comme étant des alkoxyglycérols.

Les alkoxyglycérols ont la formule suivante :



Ces formules furent établies dès 1922 par Toyama et Tsujimoto (17). Sandler (16) utilisant l'alcool batylique de synthèse (6) dans la leucopénie benzénique du lapin démontra son efficacité (1).

Les huiles extraites du foie des poissons élasmo-branches constituent la source naturelle la plus importante des alkoxyglycérols : elles en contiennent parfois plus de 50 pour cent. Les trois alcools s'y trouvent mélangés et leur séparation est difficile. Aussi ces mélanges sont-ils em-

* R = $C^{18}H^{37}$, dans l'alcool batylique.
R = $C^{16}H^{33}$, dans l'alcool chinylique.
R = $(CH^2)^8CH = CH (CH^2)^7CH^3$, dans l'alcool sélachylique.

ployés tels quels en thérapeutique. On s'est d'ailleurs rendu compte que l'alcool batylique de synthèse a un effet moindre sur la leucopénie que l'huile naturelle (3). Nous avons donc utilisé pour cette étude ce médicament (Kaby 700) qui est le résidu d'huile de foie de requin (*Somniosus microcephalus*) après extraction par distillation moléculaire de la vitamine A qu'elle contient.

ESSAIS CLINIQUES

Choix des patients :

Nous avons sélectionné parmi les malades devant être irradiés, une série de cas qui devaient recevoir une dose-volume très importante, et qui, par conséquent, étaient susceptibles de développer une leucopénie.

Il s'agissait de huit cancers pulmonaires, trois leucémies aleucémiques, une maladie de Hodgkin, une maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, une tumeur médiastinale d'origine inconnue, six cancers du sein à un stade avancé (trois tumeurs inopérables et trois cas de métastases osseuses), deux cancers du col utérin au stade IV, deux cancers gastriques et un cancer du pancréas, un cancer du rectum, un sarcome anal et un cas de métastases lombo-aortiques d'un épithélioma fessier, un sarcome du biceps et un astrocytome fronto-pariétal très étendu.

Toutes ces tumeurs reçurent une dose « curative » de radiation : 18 furent soignées par la radiothérapie classique à 200 ou 400 Kv, tandis que les 12 autres étaient soumises à l'irradiation de l'appareil de télécobalt du Centre anticancéreux de Liège.

Par comparaison, nous avons également suivi deux cas de cancer du larynx, un cancer de l'épiglotte et un cancer du sinus maxillaire recevant une irradiation pendulaire au cobalt : un très petit champ suffirait à donner à ces tumeurs peu profondes une dose extrêmement élevée (5 à 6 500 r/tumeur, champ de 9×3 cm angle pendulaire de 120 degrés), si bien que la dose intégrale reçue était très minime. Comme nous nous y attendions, ces patients n'ont pas présenté le moindre signe clinique de mal des rayons.

Conditions de traitement :

La formule sanguine du patient était suivie régulièrement. Les malades dont le chiffre de leucocytes était, aux deux tiers du traitement,

tombé en dessous de 5 000 par mm^3 reçurent alors du Kaby 700 aux doses préconisées (18 capsules le premier jour et six les jours suivants ; chaque capsule contient 190 mg d'huile naturelle, ce qui correspond à 100 mg de distéarate d'alcool batylique). On veillait à ce qu'aucune médication susceptible d'influencer la formule sanguine ne fut administrée en même temps.

Résultats :

Nous avons groupé dans les tableaux I, II, III et IV les résultats observés.

La leucocytose resta dans des limites normales chez 19 patients, dont deux témoins : elle diminua légèrement chez deux d'entre eux et augmenta chez quatre autres. Certains de ceux-ci avaient pourtant reçu une dose-volume extrêmement importante.

Chez quinze patients, la leucocytose diminua assez considérablement et un traitement au Kaby 700 fut instauré.

Quatre patients ne purent supporter le traitement du fait des nausées qu'il provoquait et l'abandonnèrent après deux jours.

Sept patients ne furent pas incommodés par le traitement et le poursuivirent régulièrement pendant huit à douze jours : chez deux d'entre eux, la leucocytose resta stationnaire, chez les cinq autres, elle continua à diminuer. Devant le peu de résultat de la thérapeutique, on décida de l'abandonner chez ces malades.

Chez quatre malades se produisit une augmentation de la leucocytose. Deux de ces cas étaient des témoins ayant reçu une dose-volume peu importante : chez le premier l'augmentation du nombre des leucocytes coïncida avec un phénomène de surinfection au niveau du sinus maxillaire malade, chez le second l'augmentation fut assez minime. Les deux autres cas étaient plus significatifs, car les régions irradiées étaient très vastes. Une malade atteinte d'un cancer inopérable du sein avait, lors du contrôle, une leucocytose particulièrement basse (2 000 par mm^3) malgré un taux d'érythrocytes satisfaisant : elle éprouva des sensations nauséeuses le premier jour d'ingestion du médicament mais continua la cure : les leucocytes étaient remontés à 3 400 par mm^3 après huit jours. L'autre patient recevait une irradiation au cobalt sur toute la chaîne ganglionnaire lombo-aortique. Le taux de globules blancs augmenta d'un

TABLEAU I

Pas de chute de la leucocytose pendant la radiothérapie

N°	DIAGNOSTIC	IRRADIATION		DATES		Hb en g%	G. R. $\times 10^6$	G. B.	FORMULE LEUCOCYTAIRE			
									P	L	M	Méta
1	Cancer du poumon	400 kV	6 ch.	avant th.	6-IX	15,6	5,390	6 930	59	40	1	
				pendant th.	28-IX	12,1	4,125	8 690	86	14		
				après th.	7-X	12,4	4,372	8 360	82	18		
2	Cancer du poumon	400 kV	3 ch.	avant th.	17-IV	13,8	3,900	6 070	87	11	2	
				pendant th.	4-VI	13,8	4,620	7 040	95	3	2	
3	Cancer du poumon	400 kV	7 ch.	avant th.	17-IV	10,8	3,850	6 700	79	21		
				pendant th.	6-VI	9,2	3,455	6 600	83	15	2	
4	Cancer du poumon	60 Co	2 ch. cyclo	avant th.	10-VIII	13,1	4,970	7 810	78	17	5	
				pendant th.	7-XI	14,8	3,630	6 600	78	20	2	
5	Cancer du poumon	60 Co	2 ch. cyclo	avant th.	21-IX	11,6	3,700	6 000	60	40		
				pendant th.	5-XI	10,8	3,080	5 060	64	36		
6	Leucémie aleucémique	250 kV	4ch.	avant th.	10-V	10,3	3,850	8 000	85	15		
				pendant th.	8-VI	10,3	3,850	9 740	89	11		
7	Léucémie aleucémique	250 kV	6 ch.	avant th.	12-IV	14,8	4,400	11 000	56	40	4	
				pendant th.	4-VI	13,2	4,015	6 820	72	25	3	
				après th.	7-VIII	14,9	3,980	6 820	48	50	2	
8	Maladie de Hodgin	400 kV	4 ch.	pendant th.	5-V	13,4	4,125	8 590	85	12	1	
				pendant th.	5-VI	6,8	2,300	9 900	85	12	1	1*
				après th.	14-VI	9,9	3,410	6 050	88	12		
9	Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann	400 kV	4 ch.	avant th.	12-V	11,2	4,000	7 400	75	22	3	
				pendant th.	5-VI	11,6	3,740	6 710	76	18	6	
10	Thymone malin (?)	60 Co	1 ch. cyclo	avant th.	11-XII	11,4	3,610	6 500	70	25	5	
				pendant	23-XII	8,8	3,100	6 380	76	24		

TABLEAU I (*suite*)

Pas de chute de la leucocytose pendant la radiothérapie

N°	DIAGNOSTIC	IRRADIATION		DATES		Hb en g%	G. R. $\times 10^6$	G. B.	FORMULE LEUCOCYTAIRE			
									P	L	M	Méta
11	Sarcome du biceps	60 Co	2 ch.	avant th. pendant th.	27-XII 21-I	10,2 11,2	3,850 3,800	6 300 8 800	88 86	12 14		
12	Cancer du sein, métastase osseuse	400 kV	2 ch.	avant th. pendant th.	13-V 6-VI	10,8 10,8	3,850 3,740	8 700 6 270	81 80	19 18	1	1
13	Cancer du col utérin, métastase périt.	60 Co	2 ch. cyclo	avant th. pendant th.	2-VIII 31-X	9,2 9,2	3,000 3,300	7 200 7 920	21 23	77 77	2	
14	Cancer de l'estomac	200 kV	4 ch.	avant th. pendant th.	17-X 14-XI	12,1 12,4	3,800 3,640	7 500 7 900	93 83	7 14	2	1
15	Cancer du pancréas	60 Co	1 ch. cyclo	avant th. pendant th.	8-II 26-II	10,3 11,2	4,200 4,100	9 600 9 500	71 82	25 17	4 1	
16	Sarcome anal	60 Co	4 ch.	avant th. pendant th. après th.	22-X 8-XI 21-I	13,2 12,5 9,0	3,950 3,300 3,320	6 300 6 270 6 490	80 79 91	20 18 9	3	
17	Astrocytome fronto-pariétal	60 Co	2 ch. cyclo	avant th. pendant th.	19-XI 7-I	12,3 11,2	3,510 3,100	7 100 7 600	75 87	25 13		
18 †	Cancer épiglotte	60 Co	1 ch. cyclo	avant th. pendant th.	29-XII 6-II	11,6 12,5	3,550 4,650	12 500 8 100	51 79	47 20	2 1	
19 †	Cancer du larynx	60 Co	1 ch. cyclo	avant th. pendant th.	25-X 5-XI	14,0 14,9	4,010 4,180	6 840 6 270	80 76	18 22	2 2	

* 1 métamyélocyte et 1 myélocyte.

† Cas témoin, dose-volume très faible.

Tableau II

II. Chute de la leucocytose — Kaby mal supporté

N°	Diagnostic	Irradiation		Dates	Hb en gm%	G. R. × 10^6	G. B.	Formule leucocytaire P	L	M	Méta	Remarques
20	Cancer du sein inopérable	250 kV	8 ch.	avant th. 13-V pendant th. 9-VI	12,9 10,8	4,000 3,450	8 900 3 960	89 84	11 14	2		début Kaby 9-VI abandon après 1 jour : nausées.
21	Cancer du poumon	400 kV	4 ch.	avant th. 1-V pendant th. 7-VI	11,4 11,6	3,800 3,630	6 000 3 960	76 88	22 12	2		début Kaby 9-VI abandon après 2 jours : nausées.
22	Cancer du poumon	400 kV	2 ch.	avant th. 27-IV pendant th. 7-VI	11,6 10,8	3,960 3,410	9 800 5 280	74 78	26 22			début Kaby 9-VI abandon après 2 jours : nausées.
23	Cancer du poumon	60 Co	2 ch. cyclo	avant th. 27-VIII pendant th. 5-XI	10,2 8,8	3,330 2,420	5 620 3 740	71 73	25 25	4 2		début Kaby 7-XI abandon après 2 jours : nausées.

Tableau III

III. Chute de la leucocytose — Kaby sans effet

N°	Diagnostic	Irradiation		Dates	Hb en gm%	G. R. × 10^6	G. B.	Formule leucocytaire P	L	M	Méta	Remarques
24	Leucémie aleucémique	250 kV	8 ch.	avant th. 28-X pendant th. 14-XI 19-XI 25-XI	13,2 12,9 12,5 12,5	6,190 4,070 4,180 4,280	6 200 4 730 4 730 3 850	55 87 89 82	40 12 18 16	3 1 2 2	2	début Kaby 15-XI

Tableau III (*suite*)

III. Chute de la leucocytose — Kaby sans effet

N°	Diagnostic	Irradiation		Dates		Hb en gm%	G. R. × 10 ^{6}	G. B.	Formule leucocytaire				REMARQUES
									P	L	M	Méta	
25	Cancer du sein, métastases osseuses	400 kV	3 ch.	avant th.	23-V	10,0	3,400	5 500	64	31	1	1	1 myelocyte
				pendant th.	6-VI	9,6	3,080	4 620	82	18			début Kaby 8-VI
					14-VI	9,6	3,300	4 180	83	16	1		
					19-VI	10,6	3,520	3 960	76	24			
26	Cancer du sein, métastases osseuses	400 kV	4 ch.	avant th.	6-V	11,2	3,100	5 950	60	36	4		
				pendant th.	7-VI	10,8	3,190	3 410	68	29	3		début Kaby 8-VI
					13-VI	10,0	3,465	3 360	68	31	1		
					13-VI	10,3	3,355	3 240	76	23	1		
27	Cancer du sein inopérable	200 kV	7 ch.	avant th.	10-X	13,2	4,900	5 500	49	37	4		
				pendant th.	14-XI	13,7	4,120	4 800	66	32	2		début Kaby 19-XI
					27-XI	13,7	4,230	4 300	75	19	4	2	
28	Cancer de l'estomac	200 kV	3 ch.	avant th.	19-XI	14,0	3,610	6 900	80	17	3		
				pendant th.	14-XI	13,7	3,885	4 200	79	16	4	1	début Kaby 19-XI
					27-XI	13,1	4,420	3 200	66	30	3	1	
29	Cancer du rectum	60 Co	2 ch. cyclo	avant th.	10-IX	11,0	3,800	7 000	69	30	1		
				pendant th.	7-XI	11,6	3,300	4 510	73	25	2		début Kaby 8-XI
					112-XI	12,5	3,200	4 070	83	17			
					9-XI	12,5	3,200	3 470	72	28			amélioration subjective attribuée au Kaby
30	Cancer du col utérin, métastases osseuses	60 Co	2 ch. cyclo	avant th.	7-I	10,8	3,700	6 700	80	18	2		
				pendant th.	11-II	10,7	3,080	4 290	72	26	2		début Kaby 17-I
					25-I	12,1	3,900	3 300	28	72			
					5-I	11,2	4,000	2 700	20	80			

Tableau IV

IV. Chute de la leucocytose — Effet favorable du Kaby

N°	Diagnostic	Irradiation		Dates		Hb en gm%	G. R. × 10 ^{6}	G. B.	Formule leucocytaire				Remarques
									P	L	M	Méta	
31	Épithélioma fessier, métastases osseuses	60 Co	2 ch. cyclo	avant th.	12-XI	13,8	4,600	8 000	73	26	1		
				pendant th.	27-XII	12,5	4,000	4 200	63	33	4		
					11-I	14,4	3,850	3 630	72	24	2		début Kaby 13-I
					14-I	14,0	4,120	4 730	67	31	2		
					21-I	13,2	4,290	5 060	75	21	4		
					25-I	13,2	4,500	4 350	69	30	1		début nausées
					1-II	12,7	4,200	2 800	69	28	3		arrêt Kaby
				après th.	28-II	13,2	3,800	4 200	76	24			
					24-VII	15,4	5,000	8 100	96	4			
32	Cancer du sein inopérable	200 kV	7 ch.	avant th.	13-IX	13,9	4,235	5 900	81	13	6		
				pendant th.	22-XI	13,0	3,750	2 000	71	25	4		début Kaby 29-XI
					7-XII	12,1	3,355	3 400	71	21	8		nausée le 1er jour.
33	Cancer du sinus maxillaire	60 Co	1 ch. cyclo	avant th.	6-IX	10,8	3,400	7 800	77	20	1	1	
				pendant th.	17-XI	11,2	3,450	3 470	76	21	3		début Kaby 8-XI
					12-XI	11,6	3,400	7 810	81	18	1		témoin dose volume très faible
					19-XI	11,2	3,200	8 600	81	19			
34	Cancer du larynx	60 Co	1 ch. cyclo	avant th.	26-IX	12,8	4,300	5 200	73	25	2		
				pendant th.	20-XI	12,5	3,200	4 840	68	32			début Kaby 21-XI
					26-XI	10,8	2,900	5 300	63	37			témoin dose volume très faible.

tiers en 24 heures et continua une lente ascension pendant une dizaine de jours : le patient commença à se plaindre alors de troubles gastriques. Le traitement dut être interrompu au dix-neuvième jour, la leucocytose était retombée en dessous du chiffre initial, elle remonta lentement après la cessation du Kaby 700, malgré la continuation de l'irradiation.

Chez tous ces malades, les pourcentages des diverses lignées de globules blancs ne subirent pas de variations significatives et les érythrocytes ne furent pas influencés.

En résumé, nous avons observé :

— quatre intolérances à la médication par troubles digestifs ;

— cinq cas non influencés ;

— deux cas où la chute du taux des globules blancs fut arrêtée, mais sans que l'on note une augmentation subséquente ;

— deux augmentations non significatives du taux des globules blancs ;

— deux augmentations significatives, accompagnées de troubles digestifs.

DISCUSSION

Nos résultats sont bien différents de ceux des auteurs suédois qui, les premiers, ont étudié ce type de médicament de façon systématique.

Brohult (3), en 1952, essaya des esters d'alkoxyglycérols dans la leucémie des enfants. Un effet maturatif sur les globules blancs fut observé. Ultérieurement, Brohult et Holmberg (4) les ont essayés dans 39 cas de leucopénie postradiothérapique d'origines très diverses. Au total, cette thérapeutique eut un effet très favorable chez 29 patients, insuffisant chez huit autres et nul chez les deux derniers. Enfin Brohult (3) a établi les formules sanguines de 250 malades atteintes de cancer du col utérin et soignées au Radium-Hemmet, de Stockholm (Suède). La moitié des patientes reçurent du Kaby 700 alors que l'autre moitié servait de témoins. Toutes ces patientes reçurent deux applications de radium, suivies de radiothérapie. Le taux moyen initial des globules blancs était de 6 000 par mm^3 dans les deux séries. Il tomba chez les témoins à 4 000 par mm^3 au début du traitement radiothérapique et à 3 200 par mm^3 à la fin de celui-ci. Les chiffres correspondants chez

les sujets traités au Kaby 700 sont de 4 700 par mm^3 et de 3 900 par mm^3. La différence entre les deux séries est significative. L'effet maximum fut observé pour des doses de 1,2 g par jour. On note également un léger effet favorable sur les plaquettes. Il n'y eut pas d'influence sur les érythrocytes. L'auteur ne signale aucune intolérance au produit.

Par ailleurs, le Kaby 700 a également été essayé au *Royal Marsden Hospital*, de Londres, sans aucun résultat favorable, chez huit patients traités par injections de phosphore radioactif (13).

RÉSUMÉ

Une irradiation bien conduite ne provoque qu'exceptionnellement une leucopénie importante.

Une préparation pérorale d'esters d'alkoxyglycérols semblables à ceux que l'on trouve dans les extraits lipidiques insaponifiables de moelle osseuse, a été essayée chez 15 patients dont la leucocytose, normale au départ, était tombée en dessous de 5 000 par mm^3 en cours de traitement radiothérapique. Ce médicament aurait la propriété de guérir rapidement la leucopénie provoquée par l'irradiation.

Dans notre série, le médicament n'a pas été supporté par quatre patients et il n'a provoqué aucune amélioration chez sept autres. La leucocytose a augmenté dans les quatre derniers cas, mais l'amélioration observée ne peut être attribuée au produit étudié que dans deux de ceux-ci.

REMERCIEMENTS

Nous sommes très reconnaissant à l'égard de la firme Labaz, de Bruxelles, qui a mis à notre disposition un échantillonnage copieux de Kaby 700.

Nous remercions également le docteur Jean-Marie Loiselle pour ses fructueuses suggestions à propos de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERGER, F. M., *J. Pharm. Exper. Therap.*, **93** : 470, 1948.
2. BERTINCHAMPS, A., KENIS, Y., et TAGNON, H., Communications à l'Association pour l'étude de la chimiothérapie anticancéreuse, Bruxelles, 1957.

3. BROHULT, A., Communication à la Cinquième conférence internationale de radiobiologie, Stockholm, 1956.
4. BROHULT, A., et HOLMBERG, J., *Nature*, **174** : 1102, 1954.
5. CALDWELL, J. E., SIFFERD, R. H., PORSCHE, J. D., et FENGER, F., *Am. J. Med. Sci.*, **209** : 717, 1945.
6. DAVIS, W. H., HEILBRAN, J. M., et OWENS, W. M., *J. Chem. Soc.*, p. 2542, 1930.
7. DESAIVE, P., *Rev. méd. Liège*, **6** : 577, 1951.
8. FLIPSE, M. J., Rapport préliminaire à la *Florida State Medical Society*, 1934, *in* CALDWELL et coll. (5).
9. HERVE, A., *Rev. méd. Liège*, **10** : 261, 1955.
10. HOLMBERG, J., Étude non publiée du laboratoire L.K.B., Stockholm, 1955.
11. HOLMES, H. W., CORBET, R. E., GEIGER, W. B., KORNBLUM, W., et ALEXANDER, W. J., *Am. Chem. Soc.*, **63** ; 2607, 1941.
12. LACASSAGNE, A., Traité de physiologie normale et pathologique, t. I, *Masson & Cie*, Paris, 1933.
13. LEDLIE, E., Communication personnelle.
14. MARLBERG, C. M., et WILES, O. H., *J.A.M.A.*, **109** : 1965, 1937.
15. MARLBERG, C. M., et WILES, O. H., *Arch. Int. Med.*, **61** : p. 408.
16. SANDLER, O. E., *Acta Med. Scand.*, supp. p. 225, 1949.
17. TOYAMA, Y., et TSUJIMOTO, M., *Chem. Umschau.*, p. 29, 1922.
18. WATKINS, C. W., et GIFFIN, H. F., Communication à la section de médecine pratique de l'*American Medical Association*, 1933.

LE MANNITOL ET L'ACIDE PARA-AMINO-HIPPURIQUE COMME ÉPREUVE D'EXPLORATION GLOMÉRULAIRE ET TUBULAIRE DES REINS*

par

Maurice BÉLANGER, M.D., M.Sc.,

chef du laboratoire de biochimie,

et

R. WEST, Alphée LESSARD ET Rosario CLAVEAU, F.R.C.P. (C)

résidents dans le Service de médecine, Hôtel-Dieu Saint-Vallier, Chicoutimi

Introduction

Depuis deux ans, nous avons étudié chez le sujet sain et chez le patient hypertendu ou atteint de glomérulo-néphrite chronique, deux épreuves de *clearance* rénale : le mannitol et l'acide para-amino-hippurique. Ces épreuves, par leur sensibilité exquise et par leur spécificité toute particulière, permettent d'explorer d'une façon élective les glomérules et les tubules rénaux. De ce fait, elles présentent des avantage-

* Ce travail a été rendu possible grâce à un octroi de recherche du ministère de la santé (entente fédérale-provinciale).

indéniables sur les méthodes d'investigation globale des reins habituellement utilisées dans nos milieux hospitaliers.

En outre, ces techniques délicates s'avèrent des moyens relativement sûrs de classification rationnelle des néphropathies, ce qui, nous devons l'admettre, n'est pas toujours facile en clinique.

Les épreuves habituelles d'exploration rénale, notamment celles de Fishberg (59 et 87) de Lashmet et Newburgh, la phénolsulfonephtaléine (64) et la mesure de la *clearance* de l'urée (9, 12 et 40) gardent néanmoins, et à juste titre, l'importance relative qu'on leur reconnaît depuis de nombreuses années.

Quelles sont alors les limites et les possibilités générales des épreuves de *clearance* différentielle rénales? Ces techniques sont-elles uniquement des instruments de recherche ou, au contraire, devons-nous les utiliser systématiquement dans le dépistage des maladies de l'appareil rénal? Dans l'hypertension artérielle, par exemple, y a-t-il intérêt à connaître le taux des *clearances* du mannitol et de l'acide para-aminohippurique? C'est ce que nous tenterons d'exposer, après un bref rappel historique et physiologique, à la lumière des résultats obtenus chez quatre-vingt-neuf patients, au cours de notre étude.

BREF HISTORIQUE (74)

Ludwig, un physiologiste allemand (53) proposa pour la première fois vers 1844, la théorie de la filtration-réabsorption. Cette hypothèse géniale fit fortune mais ce n'est qu'en 1917 que Cushny (11) dans un travail demeuré célèbre, rallia tous les esprits à la théorie nouvelle. De 1910 à 1912, les publications d'Ambard devaient mettre en évidence une formule nouvelle : la constante uréo-sécrétoire, dite constante d'Ambard :

$$\frac{U}{\sqrt{14D \times \sqrt{c}}}$$

Cette équation d'apparence compliquée devait rendre d'énormes services et susciter la naissance de formules beaucoup plus souples et beaucoup mieux adaptées à la physio-pathologie rénale. En 1926,

Rheberg utilisa le premier, la créatinine comme procédé de *clearance* rénale et cette substance est encore utilisée aujourd'hui comme épreuve d'exploration glomérulaire. Vers 1930, Mœller, McIntosh et Van Slyke, firent évoluer rapidement nos moyens d'exploration rénale en proposant des formules beaucoup plus souples de la *clearance* de l'urée (58 et 62).

Bases de leurs méthodes (26) :

« Si on appelle U, la concentration d'une substance dans l'urine par centimètre cube (exprimé en mg) et V, le volume urinaire émis par minute (exprimé en centimètre cube), le facteur UV représente le débit urinaire de cette substance en milligramme par minute. Or, cette quantité éliminée par minute provient du plasma qui en a été dépossédé. On doit donc pouvoir établir un rapport d'égalité entre le débit urinaire et un certain débit plasmatique de cette substance. Ce débit plasmatique doit correspondre à cette quantité de substance qui a disparu du plasma pour apparaître dans l'urine dans l'unité de temps (une minute) : il est fourni par le facteur PC où P est la concentration de sa substance par centimètres cubes (exprimée en mg) et où C, est le volume plasmatique qui serait débarrassé de façon complète de la substance. Cette relation peut s'exprimer :

$$PC = UV$$

On peut en tirer ainsi le coefficient C, fourni par la formule :

$$C = \frac{UV}{P}$$

Il est facile de la calculer, connaissant le taux d'une substance dans l'urine et dans le plasma et connaissant le volume urinaire. Ce coefficient C appelé *clearance* par les auteurs anglo-saxons, représente donc le volume virtuel de plasma que le rein est capable de libérer complètement d'une substance donnée en une minute ».

Deux cas peuvent se présenter :

Le premier : Le débit urinaire est égal ou supérieur à deux cm^3 par minute. Ici, l'excrétion uréique atteint un maximum de rapidité et elle est directement proportionnelle à l'urée contenue dans un volume de sang

donné. Le coefficient de Van Slyke ou *maximum blood urea clearance* est donné par la simple formule :

$$Cm = \frac{U \times V}{S}$$

Cm = *clearance* maximale ; V = Volume urinaire-minute ;
U = urée urinaire ; S = Urée sanguine.

Le second : Le volume de la sécrétion urinaire est au-dessous de deux cm^3 par minute. Ici, l'épuration du sang en urée ne se fait plus suivant un rapport direct, mais elle varie en proportion de la racine carrée du volume urinaire. Dans cette dernière éventualité, le coefficient de Van Slyke ou *standard blood urea clearance* est traduit par la formule :

$$Cs = \frac{U \times \sqrt{V}}{S}$$

Cs = *clearance* standard ; V = volume urinaire-minute ;
U = urée urinaire ; S = urée sanguine.

Vers 1930, Richards (76 et 77) donna la preuve expérimentale de la théorie de la filtration-réabsortion énoncée d'abord par Ludwig, puis défendue par Cushny.

En 1934, Marshall (57) démontra l'existence d'un mécanisme nouveau dans le rein : l'excrétion tubulaire.

Les physiologistes modernes eurent par la suite l'heureuse idée de saisir dans les formules des anciens, la possibilité d'explorer séparément la fonction glomérulaire et la fonction tubulaire des reins. Ils cherchèrent donc des substances qui, contrairement à l'urée, seraient uniquement filtrées par les glomérules sans être ni réabsorbées ni excrétées par les tubules rénaux.

En 1935 et 1936, Smith et Richard découvrirent presque en même temps cette première substance : l'inuline. La *clearance* de l'inuline devint rapidement l'épreuve d'exploration glomérulaire de référence.

Par la suite, s'ajoutèrent en 1940, le mannitol par Smith (91), en 1944, l'hyposulfite de sodium par Newmann (63) et en 1948, le glucose par Goværts (20).

Toutes ces substances avaient des propriétés semblables qui permettaient l'exploration élective de la fonction glomérulaire.

En 1938, Smith (89) découvrit les propriétés particulières du diodrast et en 1945, avec ses collaborateurs (88), l'acide para-amino-hippurique. Ces chercheurs démontrèrent que l'étude des *clearances* de ces deux dernières substances permettait d'explorer électivement l'appareil tubulaire.

Les épreuves de *clearances* rénales fractionnées étaient définitivement acquises.

PHYSIOLOGIE DU REIN

A. LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE :

Avant 1938, aucune expérience décisive n'avait appuyé les hypothèses formulées depuis cent ans ; les nombreux travaux de cette longue période appuyaient la théorie de la filtration-réabsorption, mais aucun d'eux ne démontrait d'une façon scientifique, l'intimité du processus de la filtration glomérulaire.

Richards et ses collaborateurs (76 et 77) devaient fournir vers 1938, des preuves savamment élaborées en utilisant des micro-méthodes et des micro-manipulateurs dont l'ingéniosité étonne encore aujourd'hui. Ils prélevèrent directement dans le néphron même de la grenouille le liquide glomérulaire et ils en firent l'analyse complète.

La comparaison chimique et les propriétés physico-chimiques du liquide s'avérèrent identiques à la composition du plasma : même pH, même concentration, même composition. Les chlorures, les phosphates inorganiques, le glucose, l'urée, l'acide urique, la créatinine, les électrolytes, etc., tout était semblable au plasma sanguin sauf l'absence totale des protéines. Le liquide glomérulaire était un plasma déprotéiné.

En outre, ils remarquèrent que des substances qui, normalement, traversaient le filtre glomérulaire, ne pouvaient plus accomplir le même processus, lorsqu'elles étaient liées aux protéines sous forme de cénapse ou par d'autres combinaisons physico-chimiques. Cette constatation expérimentale permettait d'établir un ordre de grandeur et de définir arbitrairement la dimension des pores du filtre de l'appareil glomérulaire. L'inuline et l'hémoglobine par exemple, dont le poids moléculaire est respectivement de 5 100 et 6 800 g passaient à travers le filtre rénal alors

que l'albumine et les globulines, grosses molécules dont le poids moléculaire est de l'ordre de 70 000 et 200 000 g, étaient retenues.

De plus, l'analyse chimique du filtrat glomérulaire révélait la nature même du mécanisme de la filtration ; il s'agissait d'un phénomène purement physique. Le processus de filtration de l'appareil glomérulaire s'effectuait passivement sous l'influence de facteurs mécaniques circulatoires. La pression hydrostatique sanguine, la pression oncotique des protéines (87) et la pression intracapsulaire, s'avéraient les éléments essentiels de l'appareil filtrant dont le jeu des pressions peut se traduire par la relation suivante :

$$Pe = Ph - (Po + Pic.)$$
$$45 = 75 - (25 + 5)$$

Pe = pression efficace ; Po = pression oncotique ;
Ph = pression hydrostatique ; Pic = pression intracapsulaire.

Normalement, environ 1 300 cm^3 de sang dont 700 cm^3 de plasma, circulent dans l'appareil vasculaire rénal. De cette quantité, 120 à 130 cm^3 (18 et 26) seulement sont filtrés par les glomérules et ce mouvement perpétuel de filtration produit par 24 heures, 170 litres d'urine primitive.

Les facteurs mécaniques circulatoires responsables du processus de la filtration glomérulaire sont eux-mêmes soumis au contrôle d'un mécanisme rénal d'auto-régulation qui assure une certaine constance au rythme de la filtration. Ainsi, le peloton glomérulaire, interposé sur le trajet de deux artérioles musculaires, possède par le jeu de la vasoconstriction et de la vasodilatation de ses capillaires, un moyen puissant et sensible de règler le débit du filtrat glomérulaire (24 et 74). Cette propriété spécifique des capillaires rénaux maintient constant le processus de filtration glomérulaire malgré les variations parfois importantes des différentes pressions qui en règlent le mécanisme général.

Plusieurs facteurs physiologiques ou pathologiques (37) influencent la perméabilité de la membrane filtrante. En effet, l'endothélium glomérulaire et l'épithélium capsulaire sont soumis à l'action indirecte des facteurs hormonaux (24, 48 et 55) dont l'adrénaline, certaines vitamines ou enzymes, le système nerveux et probablement d'autres substances dont la nature et les effets restent à déterminer. Pathologiquement, les toxines, certains médicaments, l'infection, l'atteinte dégénérative

cellulaire, l'artério-sclérose, l'hypertension, l'anoxie, l'ischémie prolongée, etc., modifient à des degrés divers, la perméabilité de l'appareil de filtration glomérulaire. En clinique, nous remarquons régulièrement l'oligurie ou l'anurie qui accompagne parfois les états de choc où le symptôme principal se manifeste par une hypotension inquiétante.

Nous connaissons également l'action diurétique des solutés qui favorisent la filtration glomérulaire en augmentant le volume liquidien tout en diminuant, par dilution, la pression oncotique des protéines.

B. LA RÉABSORPTION TUBULAIRE :

Connaissant la composition physico-chimique du filtrat glomérulaire, il devenait possible d'évaluer le travail de l'appareil tubulaire, par simple comparaison de l'urine définitive. Ainsi le glucose présent dans le liquide glomérulaire et absent de l'urine vésicale, doit nécessairement être réabsorbé en aval des glomérules. Richard (76) à l'aide de microponctions étagées dans la lumière tubulaire, a pu déterminer le siège de ce phénomène et démontrer la nature intime du processus de réabsorption des différentes substances filtrées par les glomérules. La réabsorption tubulaire est tantôt un phénomène actif commandant une dépense d'énergie et une consommation d'oxygène, tantôt un processus purement physique où la diffusion de certaines substances à travers les tubules, est soumis aux lois générales de l'osmose.

1. *La réabsorption de l'eau :*

Le filtrat glomérulaire mesuré par la *clearance* de l'inuline est de l'ordre de 130 cm^3 (25) à la minute comparativement à la diurèse-minute qui est réduite dans le même laps de temps, à un ou deux centimètres cubes. A ce régime, 170 litres de liquide glomérulaire passent par le filtre rénal à chaque 24 heures ; tenant compte de la diurèse définitive qui varie entre un litre et 1,5 litre, il faut admettre qu'environ 168,5 litres de ce même filtrat doit retourner à la circulation sanguine par le mécanisme de la réabsorption tubulaire.

Le siège de la réabsorption de l'eau se situe principalement (80 pour cent) dans la partie proximale des tubules rénaux et d'une façon beaucoup moins importante (20 pour cent) dans l'anse de Henle. Ce mouvement de l'eau vers le lit vasculaire est un phénomène « passif de diffusion

obligatoire », conditionné par la réabsorption active des électrolytes particulièrement des ions sodium et chlore (41, 42 et 43). En outre, un deuxième mécanisme, probablement le plus important, celui de la réabsorption active de l'eau, complète le processus présentement considéré. Cette réabsorption active de l'eau est dite « facultative » parce qu'elle est variable, pouvant s'adapter entièrement aux besoins du moment. Ce dernier processus est soumis à l'action de l'appareil diencéphalo-post-hypophysaire par l'intermédiaire de la pitressine qui en règle le mécanisme général. L'administration de l'hormone hypophysaire augmente la réabsorption tubulaire aqueuse et parallèlement, elle diminue la diurèse. Au contraire, une lésion de ce même lobe, comme cela se produit au cours du diabète insipide, détermine une polyurie caractéristique. L'administration de solutés hypertoniques, en augmentant la pression osmotique du liquide tubulaire crée un appel d'eau du milieu extérieur qui favorise également la diurèse. De même, les diurétiques habituellement prescrits, par leur action toxique sur les cellules tubulaires, inhibent en quelque sorte le processus de la réabsorption tubulaire et de ce fait, ils favorisent l'élimination de l'eau.

2. *Le cas particulier du glucose (8, 19 et 67) :*

A l'état physiologique, c'est-à-dire pour une glycémie d'environ un gramme au litre, le glucose glomérulaire est complètement réabsorbé par les tubules rénaux. D'une façon générale, la réabsorption tubulaire est totale pour la plupart des substances dites à seuil. En outre, l'administration de phyloridzine, qui agit électivement sur les tubules rénaux en bloquant la réabsorption du glucose, provoque de la glycosurie et confirme ce mécanisme. Si, expérimentalement, par perfusion veineuse de glucose, ou simplement au cours d'un diabète pancréatique, la glycémie atteint des taux supérieurs à 180 mg pour cent, le pouvoir de réabsorption tubulaire s'avère insuffisant et le glucose apparaît dans l'urine. A ce stade d'envahissement glucidique, tous les néphrons travaillent en cynergie fonctionnelle de façon à réabsorber une plus grand quantité de glucose possible. Cependant, à mesure que le taux de la glycémie s'élève dans le sang, la glycosurie augmente parallèlement et à un moment déterminé, le pouvoir de réabsorption tubulaire atteint un plafond : « c'est la capacité maximale de réabsorption tubulaire du glucose (T.M.G.). » Tout

se passe comme si tous les néphrons étaient parvenus à un point de saturation et ne pouvaient plus réabsorber du glucose en quantité supplémentaire quelles que soient les variations de la glycémie.

C'est pourquoi, le taux de la *clearance* glomérulaire du glucose, tend à s'approcher de celle de l'inuline ou du mannitol à mesure que la glycémie s'élève dans le sang. Au point de saturation, c'est-à-dire, pour une glycémie de 400 mg pour cent, la capacité de réabsorption tubulaire du glucose devient pratiquement constante et permet d'utiliser le glucose comme épreuve de *clearance* glomérulaire.

3. *La réabsorption de l'urée (66 et 69) :*

La réabsorption de l'urée s'avère un phénomène bien particulier ; son élimination rénale est complètement indépendante de sa concentration plasmatique. En effet, quel que soit le taux de l'urée sanguine, la réabsorption tubulaire est illimitée et ne présente aucun plafond de réabsorption. L'urée, contrairement au glucose, n'est pas une substance à seuil (2) et son passage à travers l'appareil tubulaire paraît être un simple phénomène physique de diffusion passive. A mesure que l'eau est réabsorbée et retourne à la circulation sanguine, l'urée se concentre dans la lumière tubulaire et diffuse ensuite rapidement dans le lit vasculaire. En fait, la *clearance* de l'urée est en moyenne de 75 cm^3 par minute comparativement à la *clearance* de l'inuline qui est de 130 cm^3 dans le même laps de temps. Cette constatation expérimentale indique que 40 pour cent de l'urée filtrée est réabsorbée par les tubules rénaux. Cette proportion importante d'urée réabsorbée, met en évidence le fait suivant : l'épreuve de *clearance* uréique n'est pas une méthode d'exploration de choix pour les glomérules.

C. L'EXCRÉTION TUBULAIRE :

L'excrétion tubulaire est d'acquisition beaucoup plus récente. Les substances comme l'urée dont la *clearance* est inférieure à 130 cm^3 à la minute, doivent nécessairement subir une réabsorption tubulaire pour le moins partielle. Par contre, les substances comme le diodrast ou l'acide para-amino-hippurique dont le rythme d'épuration rénale s'avère supérieure à 400 cm^3 à la minute, doivent nécessairement être excrétées par l'appareil tubulaire.

Le processus d'excrétion tubulaire est un phénomène purement actif qui s'accompagne d'une dépense d'énergie et qui exige l'intégrité cellulaire du tissu excréteur.

L'EXPLORATION SÉLECTIVE DES GLOMÉRULES RÉNAUX : LES SUBSTANCES UTILISÉES

Les physiologistes modernes ont saisi dans les formules proposées par leurs devanciers, la possibilité d'explorer séparément les fonctions glomérulaires et tubulaires rénales. Cette possibilité s'offrait, à la condition de trouver une ou des substances ayant des propriétés appropriées et bien spécifiques. En effet, une substance qui serait éliminée uniquement par filtration glomérulaire sans être réabsorbée ni excrétée par les tubules, serait capable de traduire le taux de la filtration et, de ce fait, cette substance deviendrait un merveilleux instrument d'exploration glomérulaire. En outre,

« Il est facile de démontrer que la *clearance* de telles substances exprime, en centimètres cubes, le volume même du filtrat glomérulaire formé par minute. En effet, dire que la substance n'est ni absorbée, ni excrétée par les tubes revient à exprimer que la quantité passant dans le filtrat plasmatique à chaque minute, se retrouve identique dans l'urine définitive formée en une minute. En d'autres termes, si l'on nomme P, la concentration de la substance dans le plasma (identique à sa concentration dans le filtrat glomérulaire) X, le volume du filtrat glomérulaire formé par minute et UV, le débit urinaire de la substance :

$$Px = UV \text{ ou } \times = \frac{UV}{P}$$

« La *clearance* $\frac{UV}{P}$ de la substance est donc bien identique au volume X du volume glomérulaire formé par minute » (26).

Cependant, on le conçoit, une telle substance devra être entièrement ultrafiltrable c'est-à-dire n'avoir aucun lien aux protéines (50). Une pléiade de chercheurs dont Hendrix (34), Smith (35), Newman (63), Shannon (81, 82, 83, 84 et 85), Richards (77), etc., étudièrent les propriétés de très nombreuses substances en regard de la filtration glomérulaire.

Ils découvrirent une série de substances de formule chimique fort disparate mais qui avaient une propriété commune très précieuse : elles avaient un taux de filtration d'environ 130 cm^3 à la minute et par conséquent, elles permettaient d'extérioriser avec une précision nouvelle, la fonction glomérulaire suivant la formule très simple énoncée précédemment. Ces substances étaient : l'inuline, le mannitol, l'hyposulfite de sodium, la créatinine et le glucose.

L'inuline (26) :

L'inuline a été la première substance dont l'ensemble des propriétés permettait de mesurer la filtration glomérulaire avec une précision presque mathématique. Rapidement, elle est devenue la substance-type ; c'est une poudre blanche dont l'hydrolyse acide ou enzymatique (inulase) conduit au d-fructose. L'inuline est un glucide, un polyholoside formé de molécules polymérisées d'hexoses. Son poids moléculaire (93) est de 5 200 et ses propriétés générales peuvent se résumer de la façon suivante :

1. L'inuline n'est pas métabolisée dans l'organisme : ainsi, si on l'injecte à l'homme, la presque totalité de ce glucide peut être récupéré dans les urines 24 heures après ;

2. L'inuline n'est pas synthétisée, ni détruite, ni réabsorbée, ni excrétée par les tubules ;

3. L'inuline est éliminée uniquement par filtration et sa *clearance* est constante quelque soit sa concentration plasmatique (84) ;

4. L'inuline est entièrement ultrafiltrable et elle ne se fixe pas aux protéines ; ainsi, lorsqu'elle est en solution plasmatique, on peut la filtrer à travers une membrane de collodion ;

5. Le coefficient de diffusion de l'inuline (7) est relativement bas comparativement à celui de l'urée et ceci paraît être en rapport avec la structure même de la molécule d'inuline qui est de forme étirée ;

6. L'inuline ne pénètre pas dans le globule rouge. De plus, ce polyholoside s'avère physiologiquement inerte ; de sorte que son passage dans le système vasculaire ne produit aucune perturbation métabolique et n'affecte aucunement les principaux organes particulièrement les reins ;

7. L'inuline en outre, n'est pas éliminée par les poissons à reins aglomérulaires, comme le *lophius piscatorius* et l'*opsanus tau* (77) ;

8. L'inuline est une substance qu'on peut doser dans le plasma et dans l'urine avec beaucoup de précision et sans aucune difficulté majeure.

Sans doute, l'inuline réunit tous les critères qui assurent une exploration glomérulaire satisfaisante. Cependant, le coût de revient de la méthode et les effets secondaires parfois notés chez les patients, nous ont fait lui préférer l'emploi du mannitol.

Le mannitol ;

L'utilisation du mannitol a été largement répandue en France, grâce aux importants travaux de Hambuerger.

Le mannitol est un polyalcool dont les propriétés générales s'avèrent en tous points, comparables à celles de l'inuline pour la détermination de la filtration glomérulaire.

Le mannitol est peu métabolisé par l'organisme puisque 24 heures après son administration, on le retrouve dans l'urine dans une proportion de 80 pour cent. Le mannitol ne se fixe pas aux protéines, il est entièrement ultrafiltrable et son élimination s'effectue uniquement par filtration glomérulaire.

La *clearance* du mannitol est légèrement inférieure à celle de l'inuline et ceci est dû au fait que le mannitol subit une réabsorption tubulaire d'environ dix pour cent. Cependant, cette faible réabsorption n'altère en rien la signification clinique de cette épreuve (Hambuerger). « La *clearance* du mannitol mesure presque aussi exactement que celle de l'inuline, la filtration glomérulaire (26). »

Le mannitol enfin, est une substance facile à doser et particulièrement bien tolérée par les malades.

L'hyposulfite de sodium :

L'hyposulfite de sodium d'emploi plus récent (1945) a été utilisé avec succès par Langeron (44, 48 et 49), Paget (62) et par de nombreux cliniciens (3, 6 et 38). L'hyposulfite de sodium réunit les critères essentiels et toutes les garanties permettant une exploration glomérulaire comparable à celle du mannitol ou de l'inuline.

La créatinine (Rhebert, 1926 [30, 56 et 61]) :

La créatinine paraît avoir été la première substance utilisée, comme tentative d'exploration fonctionnelle rénale. La *clearance* de cette sub-

stance est de l'ordre de 175 cm^3 à la minute ; ce taux relativement élevé indique que la créatinine subit une importante excrétion tubulaire concomitante. Cette constatation physiologique est démontrée par le blocage de la réabsorption tubulaire par la phloridzine ; dans ces conditions expérimentales, la *clearance* de la créatinine fléchit et tend à rejoindre le rythme de la filtration de l'inuline. En outre, la créatinine endogène pouvant toujours interférer ainsi que l'imprécision relative des méthodes de dosage de cette substance, constituent des causes d'erreur non négligeables.

La *clearance* de la créatinine s'apparente, dans une certaine mesure, à celle de l'urée relativement à sa spécificité en regard de la *clearance* glomérulaire.

La mesure de l'excrétion tubulaire :

Certaines substances comme le diodrast ou l'acide para-aminohippurique ont un coefficient d'épuration rénale supérieur à celui de la filtration glomérulaire. Cette simple constatation physiologique indique qu'un processus d'excrétion tubulaire doit, sans aucun doute, s'ajouter au mécanisme de la filtration rénale. La *clearance* de telles substances dont les taux varient entre 400 et 700 cm^3 à la minute, rend pleinement compte de ce fait.

Le point caractéristique du processus d'excrétion tubulaire de ces substances est la dépression caractéristique de leur *clearance* à des concentrations plasmatiques élevées. Cette constatation a été vérifiée par les Smith, Hambuerger et autres et elle indique une limitation du pouvoir d'excrétion des tubes rénaux. En effet, l'excrétion tubulaire paraît limitée et « plafonnée » à un moment donné, dans sa fonction d'épurer le sang rénal d'une substance déterminée. Contrairement à la filtration glomérulaire, l'excrétion tubulaire est un processus actif et « fonctionnellement » saturable.

Cependant, à des concentrations plasmatiques plus faibles, c'est-à-dire de l'ordre de cinq mg pour cent ou moins, la *clearance* de ces substances est constante. En d'autres termes, le taux d'excrétion tubulaire d'une substance déterminée est alors proportionnel à l'activité de la « masse tubulaire ».

Dans ces conditions expérimentales déterminées et malgré le travail intense des tubes, il faut reconnaître que l'excrétion tubulaire d'une substance donnée par minute ne peut dépasser le volume du flot plasmatique circulant dans le rein dans le même laps de temps. Ainsi, lorsque le taux d'excrétion d'une substance s'approche du volume plasmatique rénal-minute, c'est que l'appareil tubulaire a épuré le sang de cette substance en presque totalité. D'où la *clearance* de cette substance constitue un indice précis de la qualité circulatoire à cet endroit et de l'efficacité fonctionnelle des tubules.

LES SUBSTANCES UTILISÉES POUR MESURER L'EXCRÉTION TUBULAIRE :

1. *La phénolsulfonephtaléine :*

Sans doute, il ne faut pas confondre l'épreuve du P.S.P. de Rowntree et Geraghty encore largement utilisée en exploration rénale avec l'étude de la *clearance* de cette substance. Un caractère important du P.S.P. est le fait qu'il se fixe aux protéines du plasma (28, 87 et 90) particulièrement à la fraction albumine dans une proportion de 80 pour cent. Donc, 20 pour cent seulement de la quantité injectée est ultrafiltrable. A des concentrations plasmatiques inférieures à un mg pour cent, la *clearance* de ce colorant s'avère constante et elle se normalise à environ 400 à la minute. Par conséquent, à cette faible concentration sanguine, le pyénolsulfonephtaléine est épuré dans une proportion de 90 pour cent par les tubes.

Comparant le rythme de la filtration normale (130 cm^3/min.) et tenant compte du fait que 20 pour cent seulement du P.S.P. plasmatique est ultrafiltrable, la filtration réelle de cette substance n'est donc que de 24 cm^3/min. En outre, à des concentrations plasmatiques supérieures à un mg pour cent, le taux de la *clearance* tubulaire du P.S.P. fléchit et tend à rejoindre celui de la filtration glomérulaire.

2. *Le diodrast :*

Le diodrast est un composé iodé organique bien connu des radiologistes. Il a été la première substance étudiée et utilisée pour me-

surer l'excrétion tubulaire. Smith, Goldring et Chassis (89 et 90) les premiers, ont publié les modalités de l'élimination rénale de cette substance.

Le diodrast se fixe aux protéines (87) dans une proportion d'environ 25 pour cent et sa *clearance* tubulaire, aux basses concentrations plasmatiques, est de l'ordre 700 cm^3/min. Dans ces conditions, la *clearance* du diodrast est constante et l'épuration rénale s'avère maximale. Aucun processus d'accumulation, ni aucune déviation métabolique n'en faussent l'interprétation générale.

En d'autres termes, à des concentrations sanguines inférieures à cinq pour cent, la *clearance* du diodrast mesure le volume du flot sanguin rénal. A des concentrations plasmatiques supérieures, le coefficient d'épuration rénale se déprime suivant les principes énoncés précédemment pour tendre vers le rythme du processus de la filtration (26).

Le dosage du diodrast est compliqué puisque une détermination d'iode est en cause. Nous lui préférons de beaucoup, l'emploi de l'acide para-amino-hippurique.

3. *L'acide para-amino-hippurique* (88) :

Aux basses concentrations plasmatiques, la *clearance* du P.A.H. est voisine de celle du diodrast et elle est constante. Le P.A.H. présente plusieurs avantages sur le diodrast (Hambuerger) :

1. Il est facile à doser ;
2. La valeur des témoins plasmatiques et urinaires est négligeable ;
3. Il ne pénètre pas dans les globules rouges (73) ;
4. Il ne se lie aux protéides que dans une proportion de 20 pour cent.

MÉTHODE GÉNÉRALE
UTILISÉE AU COURS DE NOTRE TRAVAIL

Nous avons utilisé pour le dosage du mannitol et du P.A.H., la méthode proposée par Smith, Finkelstein et Smith (91) modifiée par Hambuerger, Rychewært, Duizend et Argant (26, 27 et 28). Cette technique nous a donné satisfaction, moyennant l'élimination des interférences médicamenteuses ou autres. Chez nos malades, nous avons administré le

mannitol et l'acide para-amino-hippurique de la façon suivante et d'après les données énoncées par Hambuerger :

9 heures a.m. :

1. Prise de sang : témoin plasmatique ;
2. Injection intraveineuse de 50 cm^3 d'une solution de mannitol à vingt pour cent, soit dix g ;
3. Immédiatement après, le patient ingère six g de P.A.H. avec un sirop aromatisé et boit deux verres d'eau.

9 heures 30 :

1. La vessie est complètement vidée et cette urine est écartée ;
2. Le patient boit deux autres verres d'eau.

9 heures 40 :

Nouvelle prise de sang, échantillon n° 1, première période.

9 heures 50 :

La vessie est vidée complètement, échantillon n° 1, première période.

10 heures :

Nouvelle prise de sang, échantillon n° 2, deuxième période.

10 heures 10 :

La vessie est vidée complètement, échantillon n° 2, deuxième période.

Pendant la durée de l'épreuve, le patient est au lit et à jeun. A de très rares exceptions près, nous n'avons noté aucun effet secondaire désagréable, aucun trouble digestif ni aucune réaction en rapport avec l'administration de ces deux substances. Nous avons calculé la moyenne de deux périodes de vingt minutes et nous avons considéré comme normal un taux de filtration glomérulaire supérieur à 100 cm^3/min. et un taux d'excrétion tubulaire au-dessus de 400 cm^3/min. Nous avons obtenu des niveaux plasmatiques convenables et nos taux de filtration et d'excrétion chez des patients exempts de maladie rénale ou d'hypertension, s'harmonisent avec ceux publiés dans la littérature médicale.

Chez vingt-trois patients, nous avons, dans la mesure du possible fait l'examen sommaire et microscopique de l'urine et pratiqué concurremment les déterminations suivantes : azote urétique, P.S.P., et Van Slyke (tableau I).

TABLEAU I

Variations physiologiques des « clearances » du mannitol et de l'acide para-amino-hippurique, chez des sujets normaux. Comparaison avec les épreuves d'exploration rénale usuelles.

N°	AGE	URÉE — En g‰	URINE	VAN SLYKE — En pourcentage	P.S.P. — En pourcentage	*Clearance*, en cm³	
						Mannitol	P.A.H.
1	40	0,27	normale	70	51	122	600
2	19	0,24	normale	88	25 – 37 – 54	110	408
3	26	0,22	normale	72	32 – 44 – 68	137	469
4	23	0,27	normale	97	32 – 47 – 49	132	650
5	52	0,34	normale	—	—	152	508
6	47	0,39	normale	—	60	121	470
7	42	0,31	normale	68	—	139	521
8	37	0,18	normale	—	—	118	401
9	18	—	normale	—	—	141	498
10	37	0,36	normale	86	22 – 39 – 51	130	501
11	60	0,32	normale	—	—	110	428
12	29	0,20	normale	90	20 – 40 – 61	147	630
13	37	0,39	normale	86	—	127	456
14	56	—	normale	—	—	100	410
15	46	0,30	normale	—	—	159	512
16	36	0,31	normale	74	19 – 37 – 49	118	448
17	22	0,18	normale	70	26 – 41 – 61	143	449
18	47	0,40	normale	—	—	93	508
19	36	0,39	normale	—	—	112	414
20	31	0,21	normale	—	—	125	476
21	31	0,30	normale	69	—	156	690
22	33	0,31	normale	65	—	122	467
23	38	0,37	normale	—	—	115	409

Étude des « clearances » du mannitol et du P.A.H. au cours de l'hypertension artérielle essentielle :

> « La forme la plus simple d'une hypertension artérielle et une mosaïque formée de facteurs multiples intervenant à des degrés divers (65). »

Dans le tableau II, nous présentons l'étude de trente-trois patients hypertendus, sans lésion rénale apparente du moins sans les stigmates biologiques pouvant être révélés par les épreuves habituellement utili-

TABLEAU II

Les « clearances » du mannitol et du P.A.H. au cours de l'hypertension artérielle essentielle

N°	AGE	PRESSION ARTÉRIELLE — En mm de Hg	URINE	AZOTÉMIE — En g‰	VAN SLYKE — En pourcentage	P.S.P. — En pourcentage	*Clearance*, en cm³		DIURÈSE — cm³/min.
							Mannitol	P.A.H.	
1	62	180/80	normale	0,22	—	47	100	700	7,0
2	43	240/120	normale	0,20	108	56	158	390	6,0
3	23	160/80	normale	0,20	120	50	132	650	9,2
4	50	170/85	normale	0,25	—	30	80	200	2,05
5	64	220/100	normale	0,27	86	32	81	362	8,0
6	29	150/90	normale	0,20	—	45	141	412	2,0
7	47	220/130	normale	0,25	—	42	103	680	8,2
8	37	165/85	normale	0,30	—	—	113	450	2,45
9	26	150/90	normale	0,25	52	44	60	347	5,5
10	40	260/100	normale	0,56	52	48	52	185	1,0
11	42	170/90	normale	0,22	—	—	75	410	1,5
12	56	275/140	normale	0,35	63	45	63	216	1,26
13	57	150/100	normale	0,16	—	—	68	325	0,85
14	54	180/70	normale	0,24	62	65	47	318	4,3
15	50	196/96	normale	0,27	—	—	70	358	4,5
16	53	240/150	normale	0,34	—	—	135	290	1,6
17	39	175/90	normale	0,35	—	—	96	432	5,6
18	64	190/100	+	0,50	—	24	75	280	4,8
19	51	194/115	normale	0,35	—	—	65	320	2,0
20	58	210/115	+	0,49	40	36	71	232	1,9
21	49	180/85	normale	0,29	—	—	129	327	1,2
22	41	165/80	normale	0,36	—	—	109	413	2,55
23	53	170/85	normale	0,20	—	—	106	341	3,7
24	37	182/90	normale	0,23	—	—	113	536	1,8
25	39	179/80	normale	0,38	—	—	120	463	2,6
26	53	190/90	normale	0,41	—	—	138	310	1,5
27	48	185/85	normale	0,45	81	63	84	208	4,2
28	50	230/90	normale	0,25	—	75	100	331	8,1
29	36	180/120	normale	0,33	—	47	71	266	9,0
30	47	190/85	normale	0,40	—	—	96	250	2,5
31	38	200/105	normale	0,35	—	—	110	695	5,5
32	40	180/95	normale	0,29	—	—	116	330	2,3
33	32	190/85	+	0,49	—	24	80	265	3,1

sés dans nos laboratoires. Nous avons intitulé ce tableau, « hypertension artérielle essentielle » ou « constitutionnelle » (Bauer), simplement parce qu'aucune cause n'était cliniquement décelable et ne pouvait être invoquée comme agent étiologique de la maladie présentement considérée. Nous avons intentionnellement et dans la mesure du possible éliminé les cardiopathies (31, 32, 33 et 41), les états thyroïdiens (42), les maladies de la médullosurrénale (46 et 58) et les maladies du foie (40).

Nous nous sommes guidés pour le choix de nos malades principalement sur la classification étiologique habituellement publiée dans la presse médicale (5, 16, 22, 23, 36 et 37). Nous avons réuni cette classification dans le tableau III.

TABLEAU III

Classification étiologique de l'hypertension artérielle

A. HYPERTENSION ARTÉRIELLE ESSENTIELLE (17, 81 et 95) :
   - *a*) Forme bénigne ;
   - *b*) Forme maligne.

B. HYPERTENSION ARTÉRIELLE SECONDAIRE (71) :

1. *Secondaire à une participation du système nerveux :*
   - *a*) Poliomyélite ;
   - *b*) Hypertension intracrânienne ;
   - *c*) Sclérose du sinus carotidien ;
   - *d*) Résection du nerf glosso-laryngien ;
   - *e*) Émotions, *stress* (Selyé) ;
   - *f*) Tabès dorsal.

2. *Secondaire à une participation du système cardio-vasculaire :*
   - *a*) Coarctation de l'aorte (15) ;
   - *b*) Défaillance cardiaque ;
   - *c*) Fistule artério-veineuse ;
   - *d*) Artério-sclérose.

3. *Secondaire à une participation endocrinienne :*
   - *a*) *Hypophyse :* adénome basophile ;
   - *b*) *Surrénale :* phéochromocytome (8) ;
     épithélioma de la corticale ;
     hyperplasie de la corticale ;
     syndrome de Cushing ;
     aldostéronisme primaire (54) ;
   - *c*) *Placenta :* associé à une toxémie de la grossesse.

4. *Secondaire à une participation rénale* (16) (Goldblatt) :
   - *a*) Glomérulo-néphrite (26) ;
   - *b*) Obstruction d'un vaisseau rénal ;
   - *c*) Pyélonéphrite ;
   - *d*) Obstruction prostatique ;
   - *e*) Reins polykistiques ;
   - *f*) *Crush syndrome* ;
   - *g*) Périartérite noueuse ;
   - *h*) Constriction périrénale.

L'âge moyen des patients réunis dans le tableau II est de 42,6 ans et leur tension artérielle s'échelonne entre 240 et 150 mm de Hg pour la pression maximale et entre 150 et 80 mm de Hg pour la pression minimale. L'étude comparée des résultats compilés dans ce tableau révèle les faits suivants :

1. Les épreuves d'exploration rénale habituelle comme l'examen de l'urine, l'azotémie, le P.S.P. et le Van Slyke se situent habituellement dans les limites de la normalité chez nos patients hypertendus ;

2. Des trentre-trois patients étudiés, quatorze ont un taux de filtration glomérulaire légèrement abaissé comparativement à vingt-deux malades dont la fonction d'excrétion tubulaire est diminuée d'une façon significative ;

3. On peut donc déduire de ces deux constatations que la mesure des *clearances* du mannitol et du P.A.H. est de beaucoup plus sensible et qu'on peut déceler par ce moyen, beaucoup plus précocement, une répercussion de l'hypertension artérielle essentielle sur le rein.

4. En outre, on peut remarquer que l'hypertension artérielle essentielle se manifeste au niveau du rein d'une façon assez caractéristique (79). Une première phase silencieuse où les épreuves fonctionnelles rénales même les plus sensibles, s'avèrent normales : aucune atteinte pathologique ni même physiologique ne pouvant être mis en évidence par la mesure des *clearances* rénales. Une deuxième phase où la fonction excrétrice est davantage touchée témoignant surtout d'une atteinte initiale tubulaire au cours de cette forme d'hypertension artérielle. Enfin, une troisième phase (26) où les deux fonctions maîtresses du rein présentent des signes d'une altération fonctionnelle importante.

5. De plus, la grande sensibilité de ces procédés d'exploration rénale est un moyen relativement sûr d'appréciation fonctionnelle surtout si nous devons intervenir chirurgicalement (1, 4, 10, 13, 73 et 78).

« Clearance » du manitol et du P.A.H. au cours des atteintes chroniques rénales :

Dans le tableau IV, nous avons réuni les observations de quatorze patients présentant des maladies rénales, la majorité atteinte de glomérulo-néphrite chronique. L'examen de l'urine révèle des anomalies

typiques et l'azote uréique de la majorité des malades dépasse 50 mg pour cent. L'âge moyen des patients est de 48 ans. Malheureusement, il n'a pas été possible d'exécuter parallèlement toutes les épreuves fonctionnelles rénales habituelles. Le point caractéristique de ce tableau est la démonstration de l'effondrement prédominant de la fonction glomérulaire.

TABLEAU IV

Atteinte rénale chronique et « clearances » du mannitol et du P.A.H.

N°	AGE	DIAGNOSTIC	URINE	URÉE — En g‰	DIURÈSE — En cm³ min	*Clearances*, en cm³	
						MANNITOL	P.A.H.
1	46	Néphrite-néphrose	+	0,47	0,45	17	—
2	56	Néphrite hypert.	++++−	0,82	0,85	20	—
3	53	Néphrite hypert.	+++	1,68	2,6	20	—
4	64	Néphrite-néphrose	++++	0,94	2,7	21	—
5	40	Hydronéphrose	+++	0,44	3,1	90	560
6	63	Néphrite hypert.	+++	0,56	1,0	52	185
7	56	Néphrite chronique	+++	0,67	3,0	20	89
8	67	Néphrite chronique	++	0,72	3,1	20	90
9	30	Néphrite hypert.	+	0,24	2,5	66	390
10	56	Néphrite et diabète	+++	0,60	1,1	55	270
11	58	Néphrite hypert.	++	0,50	—	71	332
12	24	Néphrite + hypert.	+++	0,70	0,55	27	176
13	26	Hématurie	+++	0,39	6,4	113	387
14	33	Hydronéphrose	Gl. r. +++	0,44	3,5	44	384

Cet effondrement, est le témoin constant de l'insuffisance rénale. En effet, lorsque la rétention azotée est manifestée cliniquement et biologiquement, la *clearance* du mannitol et du P.A.H. est constamment abaissée. Cette constatation démontre l'inutilité d'utiliser les méthodes longues et assez laborieuses des *clearances*, lorsque la simple détermination de l'urée sanguine peut indiquer d'une manière identique, l'atteinte rénale. La mesure des *clearances* différentielles du rein est un ensemble d'épreuves très sensible qui permettent de déceler très précocement une perturbation fonctionnelle au niveau de l'appareil rénal avant même l'apparition de lésions organiques. C'est pourquoi, il faut tenir compte, en prescrivant ces examens, des indications pour lesquelles, ils peuvent vraiment être utiles.

Ces indications peuvent se résumer de la façon suivante :

1. Chez des patients présentant des symptômes d'atteinte rénale mais dont l'azotémie ne dépasse par 50 mg pour cent ;
2. Chez les hypertendus sans étiologie reconnue ;
3. Chez des malades ayant présenté des affections susceptibles de séquelles rénales ;
4. Comme moyen de contrôle, chez des patients dont l'histoire clinique évoque une atteinte rénale ancienne ;
5. Dans tous les cas douteux, où le diagnostic d'insuffisance rénale établi sans preuve suffisante, pourrait être préjudiciable au malade.

Dans le tableau V, nous présentons quatorze malades atteints d'hypertension d'origine rénale probable ou avec répercussion rénale et compliquée dans la majorité des cas d'une insuffisance cardiaque. Chez la plupart des patients, l'examen de l'urine est pathologique, l'urée sanguine varie de 24 à 110 mg pour cent. Le fond d'œil est habituellement « positif » et l'âge moyen est de 52 ans. Sans doute, l'âge avancé de la plupart des malades étudiés, les complications cardiaques ou rénales qui accompagnent l'hypertension artérielle sont des facteurs qui expliquent, sans commentaires, les résultats compilés dans ce tableau.

Le tableau VI présente les résultats obtenus chez cinq patients néphrectomisés, dont trois ont évolué favorablement et deux chez lesquels le pronostic est moins favorable.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Nous avons présenté un bref historique et un court rappel physiologique relatifs aux méthodes d'exploration rénale. Nous avons également présenté 89 patients étudiés à l'aide des *clearances* du mannitol et du P.A.H. au cours de l'hypertension artérielle essentielle et au cours de glomérulo-néphrites.

Depuis août 1959, chez les patients que nous soupçonnions d'hypertension artérielle secondaire nous avons recherché méthodiquement l'étiologie, par une épreuve séparée des fonctions rénales (cathétérisme) incluant, la *clearance* du mannitol, la diurèse par minute, et le dosage

TABLEAU V

« Clearances » du mannitol et du P.A.H. chez des patients atteints d'hypertension artérielle avec des signes d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale

N°	AGE	DIAGNOSTIC	URINE	URÉE — En g‰	FONDS D'ŒIL	P.S.P. — En pourcentage	DIURÈSE — cm3 min	*Clearance*, en cm3	
								Mannitol	P.A.H.
1	67	Hypertension + obésité	Normale	0,38	I	—	4,7	77	283
2	60	Hypertension + insufficance cardiaque	Normale	0,31	II	—	1,9	85	276
3	68	Hypertension + insuffisance cardiaque	+	0,55	II	—	1,7	37	193
4	36	Hypertension + albumine	++	0,50	II	20	5,2	53	185
5	74	Hypertension + insuffisance cardiaque	++	0,35	III	—	1,2	59	240
6	61	Insuffisance cardiaque	+	0,50	Normal	—	7,2	48	250
7	67	Hypertension + insuffisance cardiaque	+	0,45	II	—	1,3	40	183
8	57	Hypertension + insuffisance cardiaque	+++	0,61	I	—	5,6	40	280
9	27	Insuffisance rénale	++	1,00	Normal	18	4,1	32	222
10	28	Néphrite azotémique	+++	1,16	—	—	2,0	21	88
11	78	Hypertension + insuffisance rénale	+	0,60	II	—	0,9	37	165
12	74	Hypertension + insuffisance rénale	++	0,64	—	—	0,8	28	203
13	54	Hypertension 250/130	Normale	0,24	II	—	4,2	84	270
14	42	Hypertention 300/130	Normale	0,51	Normal	56	2,4	70	325

TABLEAU VI

Néphrectomie chez cinq patients dont trois évoluent favorablement. Le taux des « clearances » des deux derniers patients indiquent un pronostic moins favorable

N°	AGE	DIAGNOSTIC	URINE	URÉE — En g %	VAN SLYKE — En pourcentage	P.S.P. — En pourcentage	DIURÈSE — En cm³/mm.	*Clearances*, en cm³	
								Mannitol	P.A.H.
1	58	Néphrectomie	Normale	0,22	65	32	5,5	82	250
2	51	Néphrectomie	Normale	0,31	—	48	7,1	93	312
3	35	Néphrectomie	Normale	0,41	53	40	4,5	76	383
4	51	Néphrectomie	++++	0,80	—	15	3,0	20	157
5	53	Néphrectomie	++	0,70	—	17	2,0	16	85

du sodium sanguin et urinaire. Ce test mis au point à notre hôpital conjointement avec le département d'urologie, nous aide à préciser l'indication d'une angiographie artérielle chez ces malades.

REMERCIEMENTS

Nous désirons remercier M^lles Denise Larouche, t.m., et Thérèse Truchon, t.m., qui nous ont généreusement aidé au cours de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBOTT, A. C., The surgical treatment of hypertension, *C.M.A.J.*, **66** : 211, 1952.
2. AMBARD, L., Raisons pour lesquelles la sécrétion des substances avec seuil est nécessairement régie par une intervention extrarénale d'origine hormonale, *J. urol., Paris*, **57** : 280, 1951.
3. AMERIO, A., VERCELLONE, A., et LUNEL, G., La comparaison entre la créatinine-*clearance* et l'hyposulfite-*clearance* comme procédé d'exploration fonctionnelle du rein, *Presse méd.*, **63** : 572, 1955.
4. AYMAN, D., Therapy in hypertension, *J.A.M.A.*, **141** : 974, 1949.
5. BAUER, J., The nature of essential hypertension, *Arch. Int. Med.*, **99** : 47, 1957.
6. BERTRAND, L., et LÉVÊQUE, J., Exploration fonctionnelle du rein par le test à l'hyposulfite de soude, *Ann. biol. clin.*, **7-8-9** : 392, 1951.
7. BUNIM, J. J., SMITH, W. W., et SMITH, H. W., The diffusion coefficient of inulin and other substances of interest in renal physiology, *J. Biol. Chem.*, **118** : 667, 1937.
8. CAHILL, G. F., Pheochromocytoma, *J. Urol.*, **67** : 779, 1952.
9. CIFUENTES-DELATTE, L., et ALBALA, I., Adoption de la formule de la *clearance* uréique à la mesure de la fonction rénale séparée, *J. urol., Paris*, **59** : 113, 1953.
10. CRAIG, W. M., The surgical treatment of hypertension, *Postg. Med.*, **5** : 481, 1949.
11. CUSHNY, A. R., La sécrétion urinaire, *Longmans*, Londres, 1917.

12. DOUSTE-BLAZY, L., et DROUILLES, Constante d'Ambard et *clearance*-test après surcharge uréique, *Ann. biol. clin.*, **2** : 162, 1950.
13. EVELYN, K. A., ALEXANDER, F., et COOPER, S. R., Effect of sympathectomy on pressure in hypertension, *J.A.M.A.*, **140** : 592, 1949.
14. FISHBERG, A. M., Sympathectomy for hypertension, *J.A.M.A.*, **137** : 670, 1948.
15. FISHER, R. E., et CORCORAN, A. C., Congenital coarctation of the abdominal aorte with resultant renal hypertension, *Arch. Int. Med.*, **89** : 944, 1952.
16. FRAMENT, R., et BRUN, F., Les formes étiologiques rénales de l'hypertension artérielle solitaire, *J. urol., Paris*, **60** : 345, 1954.
17. GENEST, J., La physiologie de l'hypertension, *Union médicale, Canada*, **80** : 1164, 1951.
18. GOVÆRTS, P., Le fonctionnement du rein malade, *Masson et Cie*, Paris, 1936.
19. GOVÆRTS, P., Influence de l'inégalité fonctionnelle des néphrons sur l'allure de l'excrétion du glucose, *J. urol., Paris*, **55** : 763, 1949.
20. GOVÆRTS, P., LAMBERT, P.-P., LEBRUN, A., et HEINZELIN de BRIAUCOURT, C., Mesure de la filtration glomérulaire chez l'homme par injection intraveineuse de glucose, *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, **13** : 253, 1948.
21. GOVÆRTS, P., et VERNIORY, A., Recherches sur le pouvoir vasoconstricteur du sang cave au cours de l'hypertension rénale chez le chien, *J. urol., Paris*, **57** : 596, 1951.
22. GRAHAM, J. G., et MAXWELL, R. D. H., The medical treatment of hypertension, *Brit. Med. J.*, **4899** : 1250, 1954.
23. GRESSEL, G. C., Arterial hypertension, *J.A.M.A.*, **140** : 265, 1949.
24. GOORMAGHTIGH, N., La fonction endocrine des artérioles rénales et sa signification, *J. urol., Paris*, **57** : 417, 1951.
25. HAMBUERGER, J., Le mécanisme intime de la sécrétion rénale et la notion de *clearance*, *in* Les acquisitions médicales récentes, *Éditions médicales Flammarion*, Paris, 1946.
26. HAMBUERGER, J., et RYCKEWÆRT, A., Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du rein, *Éditions médicales Flammarion*, Paris, 1949.
27. HAMBUERGER, J., RYCKEWÆRT, A., DUIZEND, M., et ARGANT, N., Microdosage du mannitol dans le sang et dans l'urine, *Ann. biol. clin.*, **7-8** : 353, 1948.
28. HAMBUERGER, J., RYCKEWAERT, A., DUIZEND, M., et ARGANT, N. Microdosage de l'acide para-amino-hippurique dans le sang et dans l'urine, *Ann. biol. clin.*, **78** : 358, 1948.
29. HAMBUERGER, J., RYCKEWÆRT, A., DUIZEND, M., et ARGANT, N., Sur une méthode d'exploration séparée des fonctions des glomérules et des tubes du rein. *Presse méd.*, **56** : 721, 1948.
30. HAUGEN, H. N., et BLEGAN, E. M., Plasma creatinine concentration and creatinine in clinical work, *Ann. Int. Med.*, **43** : 731, 1955.
31. HIMBERT, J., et LENÈGRE, J., Étude de la circulation et des fonctions du rein au cours de deux collapsus spontanés observés chez des cardiaques, *Semaine hôp. Paris*, **8** : 431, 1956.
32. HIMBERT, J., SCEBAT, L., et KREMER, R., Influence de l'orthostatisme sur la circulation et les fonctions du rein chez les cardiaques, *Semaine hôp. Paris*, **8** : 423, 1956.
33. HIMBERT, J., SCÉBAT, L., et THÉARD, A., Influence de l'effort sur la circulation et les fonctions du rein chez les cardiaques, *Semaine hôp. Paris*, **8** : 415, 1956.
34. HENDRIX, J. P., WEST, B. B., et RICHARD, A. B., The glomerular excretion of inulin in frog and necturi, *J. Biol. Chem.*, **116** : 735, 1936.
35. JOLLIFFE, N., et SMITH, H. W., The excretion of urine in the dog : the urea and creatinine clearance on a mixed diet, *Am. J. Physiol.*, **98** : 572, 1931.

36. KIRKENDALL, M. W., et COLBETTON, W. S., Management of systemic arterial hypertension, *Arcb. Int. Med.*, **95** : 601, 1955.

37. LAGRUE, G., et MILLIEZ, P., Les maladies médicales des reins, *Rev. practicien*, **6** : 573, 1957.

38. LEBRUN, J., Contribution à la mesure de la filtration glomérulaire sans prélèvement d'urine. Comparaison des méthodes au mannitol et à l'hyposulfite de soude, *J. urol., Paris*, **58** : 240, 1952.

39. LAPP, C., La notion de *clearance* envisagée sous l'angle de la théorie cinétique des éliminations, *Ann. biol. clin.*, **1-2** : 37, 1953.

40. LANGERON, L., PAGET, M., et LIEFOOGHE, J., Valeur de la *clearance* de l'urée dans l'exploration fonctionnelle du rein : comparaison avec la filtration glomérulaire, *Ann. biol. clin.*, **3-4** : 93, 1955.

41. LANGERON, L., PAGET, M., et LIEFOOGHE, J., Recherche sur la réabsorption tubulaire rénale des chlorures. Études biochimiques, *Ann. biol. clin.*, **5-6** : 287, 1951.

42. LANGERON, L., PAGET, M., et LIEFOOGHE, J., Recherche sur la réabsorption tubulaire rénale des chlorures : étude bioclinique, *Ann. biol. clin.*, **7-8-9** : 347, 1951.

43. LANGERON, L., PAGET, M., et LIEFOOGHE, J., Recherche sur la réabsorption tubulaire rénale des chlorures. Étude biochimique, *Ann. biol. clin.*, **10-11-12** : 467, 1951.

44. LANGERON, L., PAGET, M., NOLF, V., et DURIEZ, J., Le test à l'hyposulfite de soude, procédé moderne d'exploration fonctionnelle rénale. Technique. Intérêt pratique. Résultats, *Ann. biol. clin.*, **2** : 121, 1950.

45. LANGERON, L., PAGET, M., NOLF, V., et LIEFOOGHE, J., La fonction rénale au cours des cirrhoses estimées par le test à l'hyposulfite de soude, *Ann. biol. clin.*, **3-4** : 161, 1953.

46. LANGERON, L., PAGET, M., NOLF, V., et LIEFOOGHE, J., Sur le fonctionnement rénal chez cardiaques. Rôles de la réabsorption tubulaire, *Ann. biol. clin.*, **5-6** : 284, 1952.

47. LANGERON, L., PAGET, M., NOLF, V., et LIEFOOGHE, J., Étude du fonctionnement rénal dans les états thyroïdiens d'après le test à l'hyposulfite de sodium, *Ann. biol. clin.*, **5-6** : 301, 1951.

48. LANGERON, L., PAGET, M., NOLF, V., et LIEFOOGHE, J., Action d'une cortine extractive sur le fonctionnement rénal jugé par le test à l'hyposulfite de sodium, *Ann. biol. clin.*, **5** : 575, 1950.

49. LANGERON, L., PAGET, M., NOLF, V., LIEFOOGHE, J., et TEPPER, L., Les néphropathies fonctionnelles circulatoires : étude biochimique, *Ann. biol clin.*, **1-2** : 95, 1956.

50. LAMBERT, P.-P., GRÉGOIRE, F., et MALMENDIER, C., La perméabilité glomérulaire aux substances protidiques, *Rev. franc. études clin. biol.*, **11** : 15, 1957.

51. LEBRUN, J., Étude de la *clearance* de l'hyposulfite de soude chez l'homme à base concentration sanguine, *J. urol., Paris*, **55** : 745, 1949.

52. LIEFOOGHE, J., Structure et fonctionnement du rein dans l'insuffisance corticosurrénale, *Ann. biol. clin.*, **10-12** : 628, 1952.

53. LUDWIG, C., Les reins et la sécrétion urinaire, Traité de physiologie, **11** : 628, 1844.

54. MACH, R.-S., et MACH, E., L'aldostérone endogène, *Rev. franc. étude clin. biol.*, **1** : 619, 1956.

55. MALMENDIER, C., et KENIS, Y., Excrétion de l'inuline et de la créatinine chez le chien après réduction de la filtration glomérulaire par l'adrénaline, *J. urol., Paris*, **60**: 362, 1954.

56. MANDEL, E., JONES, F., WILLIS, M., et GORGILL, W., Renal excretion of creatinine and inulin in man, *J. Lab. Clin. Med.*, **42** : 621, 1955.
57. MARSHALL, E. K., Physiologie comparative du rein par rapport aux théories de la sécrétion rénale, *Physiol. Rev.*, **14** : 133, 1934.
58. MCINTOSH, J. F., MŒLLER, E., et VAN SLYKE, D. D., Études sur l'excrétion uréique, *J. Clin. Investig.*, **19** : 313, 1940.
59. MERIEL, P., GALINIER, F., et SARDOU, R., Étude comparée du débit rénal déterminé par la technique au protoxyde d'azote et par la *clearance* au P. A. H., *J. urol., Paris*, **59** : 302, 1953.
60. MILES, B. E., PATON, A., et WARDENER, H. E., Maximum urine concentration, *Brit. Med. J.*, **4893** : 901, 1954.
61. MILLIEZ, P., LAGRUE, G., DESBORDES, J., et TRUFFERT, J., Comparaison entre la *clearance* de la créatinine endogène et la *clearance* du mannitol, *Ann. biol. clin.*, **10-12** : 710, 1956.
62. MŒLLER, E., MCINTOSH, J. F., et VAN SLYKE, D. D., Studies of urea excretion. Relationship between urine volume and the rate or urea excretion by normal adults, *J. Clin. Invest.*, **6** : 427, 1929.
63. NEWMAN, E. V., GILMAN, A., et PHILIPS, F. S., *Clearance* du thiosulfate chez l'homme, *Johns Hopkins Hosp.*, **79** : 229, 1946.
64. OWEN, J. V., et CAMB, M. D., The renal excretion of phenolsulphonphthalein as an aid to the diagnosis of previous hypertension, *Lancet*, **1** : 72, 1953.
65. PAGE, H. S., Pathogenesis of arterial hypertension, *C.M.A.J.*, **140** : 451, 1949.
66. PAGET, M., et LIEFOOGHE, J., A propos du mécanisme de l'élimination rénale de l'urée, *Ann. biol. clin.*, **7-9** : 398, 1954.
67. PAGET, M., et LIEFOOGHE, J., L'élimination rénale du glucose, *Ann. biol. clin.*, **7-9** : 439, 1954.
68. PAGET, M., NOLF, V., et LIEFOOGHE, J., L'épreuve mixte au thiosulfate de sodium et à l'acide para-amino-hippurique pour la mesure de leur *clearance* rénale. Technique de dosage, *Ann. biol. clin.*, **10-11-12** : 514, 1951.
69. PAGET, M., LANGERON, L., LIEFOOGHE, J. et NOLF, V., Azotémie et *clearance* de l'urée dans l'exploration rénale, *Ann. biol. clin.*, **5-6** : 374, 1958.
70. PALMER, R. S., Surgical treatment of hypertension, *J.A.M.A.*, **134** : 9, 1947.
71. PALMER, R. S., et MUENEL, H., Causes and prognosis of essential hypertension, *J.A.M.A.*, **153** : 1, 1953.
72. PHILIPS, R. A., KILLOUGHT, J. H., MAGILL, G. B., et SMITH, R. C., Demonstration that para-amino-hippuric acid « enters », the human erythrocyte, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **78** : 115, 1951.
73. POPPEN, J. L., et LEMMON, C., Surgical treatment of hypertension, *J.A.M.A.*, **134** : 1947.
74. RAMBERT, P., et CANIVERT, J., Méthodes d'exploration sélective des fonctions rénales, *Encycl. méd.-chir.*, **18014** : 1, 1951.
75. REHBERG, P. B., The rate of filtration and reabsorption in the human kidney, *J. biol. chem.*, **20** : 447, 1926.
76. RICHARD, A. N., Processus de la formation de l'urine, *Proc roy. Soc. London*, **126** : 398, 1938.
77. RICHARDS, A. N., Physiology of the kidney, *Bull. New-York Acad. Med.*, **14** : 5, 1938.
78. ROSENHEIM, M. L., The treatment of severe hypertension, *Brit. Med. J.*, **4898** : 1181, 1954.
79. RYCKEWÆRT, M. A., L'exploration fonctionnelle du rein hypertendu, *J. urol., Paris*, **55** : 136, 1949.

80. SCHRŒDER, H. A., et DAVIS, D. F., Studies on essential hypertension, *Ann. Int. Med.*, **40** : 516, 1954.
81. SHANNON, J. A., The excretion of inulin by the dog, *Am. J. Physiol.*, **112** : 405, 1935.
82. SHANNON, J. A., The excretion of inulin by the dog fish, *J., Cell. Comp. physiol.*, **5** : 301, 1934.
83. SHANNON, J. A., Excretion of inulin, creatinine, xylose and urea in the sheep, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **37** : 379, 1937.
84. SHANNON, J. A., The excretion of inulin and creatinine et low urine flows by the normal dog, *Am. J. Physiol.*, **114** : 362, 1936.
85. SHANNON, J. A., et SMITH, H. W., The excretion of inulin, xylose and urea by normal phlorizined man, *J. Clin Invest.*, **14** : 393, 1935.
86. SIMMONS, J. S., et GENTZKOW, C. J., Medical and Public Health Laboratory methods, p. 45., *Lea and Febiger*, Philadelphie, 1955.
87. SMITH, H. W., The kidney, *Oxford University Press.*, New-York, 1951.
88. SMITH, H. W., FINKELSTEIN, N., ALIMINOSA, L., CRAWFORD, B., et GRABER, M., Les *clearances* rénales des produits de substitution dérivés de l'acide hippurique et d'autre acides aromatiques chez le chien et chez l'homme, *J. Clin. Investig.*, **24** : 388, 1945.
89. SMITH, H. W., GOLDRING, W., et CHASIS, H., La mesure de la masse tubulaire excrétrice du flux sanguin effectif et du taux de filtration dans le rein de l'homme normal, *J. Clin. Investig.*, **17** : 263, 1938.
90. SMITH, H. W., et SMITH, W. W., Fixation protéique du rouge phénol, du diodrast et d'autres substances dans le plasma, *J. Biol. Chem.*, **124** : 107, 1938.
91. SMITH, W. W., FINKELSTEIN, N., et SMITH, H. W., Excretion rénale des hexitols (sorbitols, mannitol et dulcitol), de leurs dérivés (sorbitan, isomannide et sorbide) et d'un dérivé chromogène du genre de la créatinine endogène chez le chien et chez l'homme, *J. Biol. Chem.*, **135** : 231, 1940.
92. VALK, W. L., et MITCHELL, A. D., Segmental renal function studies, *J. Urol.*, **64** : 254, 1950.
93. WAKERLIN, G. E., Kidney and hypertension, *J. Urol.*, **67** : 27, 1952.
94. WESTFALL, B. B., et LANDIS, E. M., The molecular weight of inulin, *J. Biol. Chem.*, **166** : 727, 1936.

MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES

LES MÉLANOMES MALINS DES EXTRÉMITÉS *

par

Maurice ROYER

chef de Service d'orthopédie de l'Hôpital Saint-François-d'Assise

Introduction

Lorsque l'on revoit la littérature sur les nævi pigmentés et les mélanomes malins, il est frappant de constater tout l'intérêt qu'on porte à ces lésions de la peau à peine perceptibles, trop souvent inoffensives en apparence. On sait cependant très bien qu'elles peuvent donner naissance à une des plus dangereuses formes de cancer, dangereux surtout à cause de sa tendance marquée à donner des métastases.

Histogénèse

Le problème de l'histogénèse des nævi pigmentés et des mélanomes malins a toujours été un sujet de controverse et, bien qu'il soit, à l'heure actuelle, quelque peu éclairci, il est loin d'être complètement résolu.

* Travail reçu pour publication le 30 décembre 1959.

Considérons brièvement les plus importantes théories qui ont été proposées :

a) La théorie *endothéliale* apportée par von Recklinghausen et donnant aux cellules nævriques une origine dans le système endothélial lymphatique ; les nævi seraient donc des lymphangiofibromes ;

b) La théorie *chromatophorique*, dont le principal adepte a été Ribbert, soutenant que les cellules nævriques sont des cellules mésodermiques avec spécialisation vers la formation actuelle ou potentielle des pigments ;

c) La théorie *conjonctivale*, avec Israël et Lubarsch, identifiant les cellules nævriques avec les cellules indifférenciées du derme ;

d) La théorie *épidermique*, défendue par Unna et, plus récemment, par Allen ;

e) La théorie *neurale* suggérée, d'abord, par Soldan, en 1899, et développée de nouveau par Masson.

Les trois premières théories ont graduellement été mises de côté, mais la théorie épidermique et la théorie neurale se divisent encore les opinions.

Les protagonistes de l'origine épidermique croient que la cellule nævique est à la naissance une véritable cellule épidermique qui, graduellement, se différencie en un mélanoblaste. Pour arriver à ce stade, il est nécessaire qu'elle subisse des changements morphologiques aussi bien que fonctionnels. Ces changements surviennent *in situ* et, ensuite, il y a migration dans le chorium, cette migration étant appelée *dropping off*.

Selon Masson, les nævi sont dérivés de deux sources principales :

a) Un premier constituant est le mélanoblaste épidermique qui se multiplie et s'étend dans les couches superficielles du derme. Bien qu'elle soit trouvée de façon constante dans la couche basale, cette cellule est différente des cellules épidermiques de voisinage par sa morphologie, sa fonction et son origine. Cependant, son origine est encore obscure.

b) Le second élément de cette théorie est la cellule syncytiale de Schwann qui aussi se multiplie et infiltre les couches profondes du derme.

Comme les mélanoblastes progressent vers la profondeur et la cellule de Schwann vers la surface, ils se rencontrent dans le derme. Le nævus,

bien que dérivé de deux structures différentes, devient alors une entité unique. Aussi longtemps que la migration du mélanoblaste continue, le nævus demeure un nævus composé. Quand ce processus arrête, le nævus devient alors intradermique. Le principal argument pour la théorie neurogénique consiste dans le fait que les cellules nævіques ont des propriétés caractéristiques qui appartiennent aussi aux cellules de la gaine de Schwann. Les nævi cellulaires sont donc des neuro-nævi. Nous devons cependant garder à la mémoire que ces théories sont encore hypothétiques. Il est encore permis de penser autrement et personne ne sera blessé si nous concluons avec Willis que la plus grande partie de la confusion qui existe à propos de l'histogénèse des nævi provient du fait qu'on veut leur donner à tous une origine similaire, mésodermique, épithéliale ou neuro-ectodermique. Il n'y a aucune raison de supposer que la production normale de mélanine dans des endroits différents est donnée par des cellules de nature ou d'origine identique. Les cellules basales de l'épiderme, l'épithélium pigmenté de la rétine, la cellule dendritique pigmentée de la choroïde et des méninges et la cellule nerveuse de la substance noire n'ont aucune affinité très proche ; cependant, elles produisent toutes de la mélanine.

Les mélannoblastes ne sont pas des cellules de type spécifique, mais elles appartiennent plutôt à des variétés aussi différentes que les différents tissus qui sont capables de produire de la mélanine. Une telle affirmation est le meilleur moyen de demeurer en dehors de la critique.

LES NÆVI PIGMENTÉS

La pigmentation est un composant normal de plusieurs tissus du corps humain et provient de la possibilité pour certaines cellules de produire une substance appelée mélanine. La mélanine est dérivée de l'oxydation de certains dérivés albuminoïdes : la tyrosine et le tryptophane étant considérés comme des précurseurs de ce pigment. Bloch, en traitant des coupes de peau normale par une solution de dioxyphénylalanine (dopa) découvrit la coloration noire de certaines cellules. Il en vint donc à la conclusion que c'était la production de dopamélanine due à la fixation de l'oxygène sur la dioxyphénylalanine, la réaction étant catalysée par une oxydase, la dopaoxydase, présente dans ces cellules.

Le nom de mélanoblaste est donné à toutes les cellules qui sont dopa-positives.

La réunion anormale de ces cellules pigmentées donne naissance à la lésion la plus connue de la peau, un nævus. Quelques auteurs prétendent que les nævi ne sont pas de véritables tumeurs, mais plutôt une malformation ou une manifestation d'un développement anormal des constituants de la peau. Elles sont de petites excroissances cutanés qui apparaissent habituellement à la naissance ou peu de temps après. Macroscopiquement, ces lésions sont habituellement petites, plates ou légèrement soulevées, ayant une couleur variable pouvant aller d'une coloration très discrète à un noir très foncé. Peu de ces lésions ont un aspect papillaire, quelques-unes peuvent être recouvertes de cheveux.

Microscopiquement, un jeune nævus est recouvert d'épiderme avec un aspect papillaire grandement irrégulier, allongé et ramifié. Les cellules basales disposées en colonne, cellules qui sont normalement pigmentées et dopa-positives, sont plus pigmentées que normalement, particulièrement dans les couches profondes des papilles. Les glandes sudoripares et sébacées, lorsqu'elles sont présentes, participent aussi aux changements. Toutefois, l'aspect caractéristique est la cellule nævique qui est ovale ou ronde, relativement petite, avec un noyau se colorant très nettement. On croit qu'un processus de dépigmentation est constant, le pigment étant absorbé par les leucocytes et les cellules fixes du chorion, de sorte que les anciens nævi stationnaires contiennent souvent peu de pigments.

CLASSIFICATION

Au point de vue clinique et histologique, il semble très utile de classifier les nævi pigmentaires en cinq types : jonctionnel, intradermique, composé, nævus bleu et type juvénile.

1. *Le nævus jonctionnel :*

L'aspect histologique est caractérisé par le fait que l'invasion commence à la jonction du derme avec l'épiderme. Nous trouvons des amas de cellules nævriques dans les couches basales aussi bien que dans le derme.

Cliniquement, le type jonctionnel a deux caractéristiques principales : *a*) si la lésion pigmentée est trouvée à la région palmaire de la main, à la

face plantaire du pied ou au scrotum, nous avons de grandes chances d'avoir affaire à un nævus jonctionnel, puisque le type intradermique ne se trouve jamais dans ces régions. Toutefois, nous devons toujours avoir à la mémoire qu'il peut survenir sur la peau de n'importe quelle partie du corps ; *b*) la seconde caractéristique clinique est la possibilité de se changer en tumeur maligne. On considère ce type jonctionnel comme le vrai précurseur des mélanomes malins.

2. *Le nævus intradermique :*

La jonction du derme avec l'épiderme est intacte. Il n'y a aucune cellule nævique dans l'épiderme qui, toutefois, est atrophique et dyskératosique. Les cellules næviques sont trouvées à la fois dans les couches superficielles et profondes du derme avec leur arrangement caractéristique en amas. Parfois, elles prennent un aspect ressemblant aux corpuscules de Wagner-Meissner.

3. *Le nævus composé :*

Il résulte de la combinaison des types jonctionnels et intradermiques. La différence avec le type jonctionnel repose dans le fait que les couches profondes du derme sont intéressées, alors qu'elles sont intactes dans le type jonctionnel. On considère aussi ce troisième type comme une lésion précancéreuse.

4. *Le nævus bleu :*

Plusieurs auteurs sont d'avis que le nævus bleu doit être distingué à la fois cliniquement et histologiquement du nævus ordinaire. Il est presque toujours congénital et situé le plus fréquemment à la figure, à l'avant-bras et aux mains et moins fréquemment sur le tronc et les extrémités inférieures. Macrocospiquement, c'est une petite lésion circonscrite, circulaire ou ovale, ferme, bleu clair ou foncé. Elle demeure habituellement inchangée durant la vie, excepté qu'une fibrose s'installe graduellement avec l'âge dans certains cas. Microscopiquement, les couches profondes du derme sont intéressées. Les couches superficielles du derme et de l'épiderme sont normales. La nature de ces cellules pigmentées est indéterminée ; la plupart des auteurs supposent qu'elles sont mésenchymales. Ces cellules sont dopa-positives et semblent

identiques aux cellules appelées *Mongol cells* qui apparaissent dans le derme du sacrum ou du dos. Ces dernières cellules sont regardées comme des mélanoblastes d'origine mésenchymale.

5. *Le type juvénile :*

Les nævi apparaissant avant la puberté nécessitent une classification spéciale à cause de leur histologie particulière et de leur comportement typique. D'un côté, au microscope, ils montrent de larges cellules géantes dont les noyaux sont gros et contiennent des nucléoles nettement acidophiles. Des mitoses sont très fréquemment trouvées, ce qui rend ces lésions histologiquement malignes. D'un autre côté, leur comportement clinique est celui d'une lésion bénigne. Certains auteurs vont jusqu'à dire qu'elles ne deviennent jamais malignes avant la puberté. Cependant, à la puberté avec ses changements hormonaux, leur évolution devient entièrement différente et elles peuvent se comporter comme un mélanome malin.

L'évolution normale d'un nævus :

Les nævi demeurent habituellement stationnaires pendant plusieurs années et, ensuite, s'atrophient. Ils peuvent s'étendre en profondeur dans le tissu cellulaire sous-cutané, sans montrer aucune relation avec une transformation maligne. Dans les couches profondes, les amas de cellules nævіques deviennent progressivement plus petits et moins visibles et ces caractères sont de grande importance dans l'appréciation de leur bénignité. Comme nous avons mentionné que la dépigmentation est un processus constant, le manque de production de nouveaux pigments est responsable de la perte graduelle de coloration dans un nævus ancien, à condition, cependant, qu'il n'y ait pas de transformation maligne.

MÉLANOMES MALINS

L'évolution trop souvent désastreuse d'un mélanome malin est essentiellement due au manque de diagnostic précoce et de traitement approprié. Plusieurs patients auraient été sauvés s'ils avaient reçu, dès le début, une thérapeutique correcte de ces petites tumeurs pigmentées.

Nomenclature :

Selon la théorie favorisée, les mélanomes malins reçoivent plusieurs noms, à savoir nævocarcinome, nævosarcome, mélano-carcinome, mélano-sarcome, mélano-épithélioma, nævus malin.

Origine :

Il est généralement accepté que les mélanomes malins prennent naissance souvent sur des nævi préexistants. Il y a désaccord quant au pourcentage exact de mélanomes malins provenant de nævi. Moore, Boyd et Bell, dans leur traité de pathologie, situent ce pourcentage dans le voisinage de 50 pour cent. Une revue de 862 cas au *Memorial Hospital for Cancer and allied diseases*, à New-York, cette revue allant de 1917 à 1946, montre que plus de 50 pour cent des patients qui ont été traités pour cette affection racontèrent une histoire de nævus préexistant. Les autres prennent naissance dans le derme sans lésion préalable visible. Toutefois, puisque dans certains cas de très petits nævi peuvent passer inaperçus, la proportion actuelle de mélanomes précédés par des nævi est difficile à apprécier et doit certainement dépasser les chiffres trouvés par l'expérience clinique seulement.

Incidence et facteurs prédisposants :

a) Fréquence. L'incidence des mélanomes malins a été estimée par McDonald comme étant de l'ordre de 1,8 par 100 000 habitants de population. Quant à la relation des mélanomes avec les autres tumeurs de la peau, il y a une grande variation d'opinions, c'est-à-dire entre trois et sept pour cent. Contentons-nous d'affirmer qu'ils sont relativement rares.

b) Age. L'âge d'apparition est sensiblement en relation avec l'âge d'apparition des tumeurs malignes en général, la période de la plus grande fréquence étant dans la cinquantaine ou la soixantaine. Bickel dans une étude de 155 cas vus à la Clinique Mayo durant les vingt-quatre années de 1916 à 1939, trouva une moyenne d'âge de 47,6 ans, 50 pour cent de ces patients ayant entre quarante et soixante ans. Il y a toujours eu tendance générale à considérer les mélanomes malins comme très rares avant la puberté ; bien qu'à cette époque les nævi aient un aspect histologique de tumeurs malignes, cependant ils se comportent toujours

comme une tumeur bénigne. Toutefois, de récentes études ont prouvé que le pronostic des nævi avant la puberté n'est pas toujours favorable.

c) Sexe. Les deux sexes sont également sujets à cette maladie.

d) Race. On a souvent dit que les races à peau foncée sont relativement exemptes des mélanomes malins et que les mélanomes qui peuvent apparaître chez ces individus sont habituellement localisés à la plante des pieds et à la région sous-unguéale. L'explication qu'on en donne est que la fonction physiologique de la formation de pigments est habituellement mieux réglée chez les patients de race foncée. Cette théorie concorde avec l'observation clinique de la localisation de cette tumeur aux régions moins pigmentées chez les gens de couleur.

e) Traumatisme. La prudence est exigée lorsqu'il s'agit d'attribuer une cause traumatique à la genèse des mélanomes malins, mais il y a de bonnes raisons de croire en la possibilité de ces facteurs :

1° Dans les cas de mélanomes survenant sur une lésion nævique préexistante, il y a souvent une histoire suggérant le traumatisme, tout particulièrement sous la forme d'irritation chronique : frottement du vêtement, rasage répété sur un nævus de la face, port d'une ceinture, sans oublier les méthodes incomplètes de traitements, à savoir la cautérisation et l'ablation chirurgicale incomplète.

2° Dans une proportion importante de cas de mélanomes malins du pied ou de la jambe, il n'y a aucune histoire de nævus antérieur, mais, au contraire, un épisode traumatique.

f) Stimulation hormonale. Les hormones sexuelles de l'ovaire, du testicule, de la surrénale et de la glande pituitaire qui sont très actives à la puberté sont reconnues comme ayant une influence importante sur la production de pigments. Nous avons vu que le comportement clinique d'un nævus avant la puberté est favorable, bien que l'aspect histologique soit plutôt malin. D'un autre côté, on a appris par l'expérience que ces mélanomes juvéniles subissent une recrudescence à la puberté et adoptent les caractères locaux des mélanomes métastatiques de type adulte. La même observation vaut pour les mélanomes malins durant la grossesse. Qui, en effet, n'est pas au courant des multiples changements pigmentaires de la peau de la femme enceinte.

LOCALISATION DES MÉLANOMES MALINS

Aucune région n'est exempte, mais il y a certains sites particuliers où on voit ces lésions plus fréquemment. Les chiffres donnés varient légèrement d'un auteur à l'autre.

Gage & Dawson. Extrémités inférieures, 25 pour cent ; tête et cou, 22,5 pour cent ; tronc, 22,5 pour cent ; extrémités supérieures, 13,5 pour cent ; rectum, 2 pour cent ; nez, 0,5 pour cent ; bouche, 1,5 pour cent; site indéterminé, 10,5 pour cent.

Bickel, dans sa revue des cas traités à la Clinique Mayo de 1916 à 1939, limitant son étude aux mélanomes des extrémités, rapporte que 76,7 pour cent furent trouvés aux extrémités inférieures, 23,3 pour cent aux extrémité supérieures, 30,9 pour cent aux pieds, excluant les orteils. Pack, dans son investigation de 862 cas donne les statistiques suivantes : extrémité inférieure, 27 pour cent (à l'exclusion du pied, 12,7 pour cent ; des ongles, 12,2 pour cent et de la région subunguéale 2,2 pour cent) ; tête et cou, 23 pour cent ; tronc, 17,9 pour cent ; extrémité supérieure, 13,7 pour cent (à l'exclusion de la main, 10,1 pour cent ; la main, à l'exclusion des ongles 2,3 pour cent ; la région subunguéale, 1,2 pour cent).

Wright en arriva aux mêmes conclusions, excepté pour une fréquence plus grande au tronc.

TABLEAU CLINIQUE

La vie du patient dépend du diagnostic précoce. Pour rendre la discussion plus facile, l'évolution de cette lésion sera divisée en quatre stades, bien que, du point de vue pratique, ces différentes phases peuvent s'imbriquer.

Stade 1. Lorsqu'il y a un nævus préexistant, cette tumeur montre certains signes d'activité qui se manifestent de différentes façons : extension, accentuation de la pigmentation, érythème léger, démangeaison, chatouillement, ces symptômes étant considérés comme « les petits signes classiques de Darier ». Ces symptômes ont une valeur indiscutable, bien que, parfois, l'aspect histologique après excision montre des lésions bénignes.

Une explication doit être fournie au sujet du crédit que l'on doit accorder à l'accentuation de la pigmentation quand on la prend pour un indice du degré de malignité. La base de cette assertion réside dans le principe que les tumeurs ne donnant que très peu de pigments sont plus indifférenciées et, par conséquent, évoluent plus rapidement. Toutefois, on a noté que des tumeurs primaires avec pigmentation marquée peuvent donner naissance à des métastases complètement exemptes de mélanine, et l'inverse est vrai, à savoir qu'une tumeur primaire amélanique peut produire des métastases de coloration charbonnée.

En résumé, il semble que la proportion de pigments présents dans une tumeur primaire ou secondaire ne donne aucun signe fidèle du degré de malignité de la tumeur et du pronostic.

Stade 2. Ce stade est celui de l'apparition d'une tumeur primaire chez les patients n'ayant aucun nævus antérieur. Parfois, le mélanome primaire se manifeste par une excroissance bien développée ayant des caractéristiques générales d'une tumeur maligne : invasion, saignement, expansion progressive, douleur, etc., parfois, l'aspect est celui de n'importe quelle lésion, sauf une tumeur, à savoir éraflure, granulome infectieux, phlyctène, callosité, etc. Toute histoire de nævus apparaissant à l'âge adulte et croissant lentement doit être considérée comme suspecte.

Stade 3. Le mélanome malin est considéré comme une tumeur donnant les métastases les plus étendues. La façon de dissémination d'une tumeur donnée est imprévisible. Certaines cellules, par un processus d'embolie ou de perméabilité, empruntent le système lymphatique superficiel et profond et s'étendent au système lymphatique régional. Certaines tumeurs donnent naissance à des métastases sanguines. Une propriété caractéristique est celle de la possibilité de métastases tardives empêchant de déclarer complètement guéri un patient auquel on a enlevé un mélanome malin. Les cellules tumorales emboliques demeurent dans un état de quiescence, mais elles sont vivantes.

Un intervalle de trente-deux ans a été rapporté entre une lésion initiale et la première apparition de métastases.

Stade 4. Ce stade est celui de la généralisation, ordinairement par voie sanguine. Les cellules tumorales peuvent se développer dans n'im-

porte quel organe ou tissu du corps. Des métastases cérébrales ou intestinales d'une lésion primaire inaperçue ont causé bien des diagnostics erronés.

HISTOLOGIE

L'aspect histologique d'un mélanome malin peut être décrit en deux mots : grande variation. Le diagnostic microscopique est habituellement basé sur deux types fondamentaux de cellules : *a*) une cellule polyédrique arrangée en des masses solides ; cette structure ressemblant à une variante de carcinome épidermoïde atypique ; *b*) des cellules fusiformes ou étoilées, ce qui explique la dénomination de mélano-sarcome donnée par les anciens auteurs.

En plus de cet aspect histologique, on trouve les mêmes caractéristiques inhérentes aux tumeurs malignes, c'est-à-dire le pléomorphisme, l'anaplasie, la mitose et l'hyperchromatisme nucléaire.

Une expérience suffisante est nécessaire pour faire le diagnostic différentiel microscopique entre un nævus et un mélanome malin. L'augmentation du cytoplasme, le noyau hyperchromatique et l'importance des mitoses sont les principaux points du diagnostic. Les couches profondes d'un nævus constituent un important point d'étude. Un nævus bénin s'efface habituellement dans le tissu cellulaire sous-cutané, alors que les couches profondes d'un mélanome malin montrent, à ce niveau, de larges accumulations de cellules cancéreuses. Lorsque l'étude histologique révèle l'envahissement des lymphatiques au niveau des vaisseaux sanguins par des cellules tumorales, on peut être assuré que les métastases ont déjà eu lieu, bien qu'il n'y ait pas encore de manifestations cliniques.

DIAGNOSTIC

Les symptômes cliniques d'une lésion pigmentaire, réaction des lymphatiques régionaux, manifestation à distance, peuvent permettre un diagnostic présomptif, mais aucune conclusion finale ne peut être faite sans le rapport de l'anatomie pathologique. La biopsie d'une lésion aussi maligne serait une biopsie par ablation totale de la tumeur, l'étendue de l'excision étant déterminée par plusieurs facteurs qui seront discutéss dans le traitement.

TRAITEMENT

A. *Conduite à tenir en face d'un nævus pigmenté :*

L'ablation de toutes les tumeurs pigmentées ne peut être recommandée, puisque pratiquement tout le monde présente quelques nævi dont seulement un pourcentage très minime devient malin. On ne peut dire de façon certaine quel nævus peut devenir malin, mais certaines indications opératoires ont été apportées par l'expérience clinique :

a) Toute lésion pigmentée sur la paume de la main, la plante des pieds ou le scrotum devrait être enlevée pour deux raisons : d'abord, parce qu'elles sont toutes de type jonctionnel et, ensuite, parce qu'elles sont exposées à l'irritation chronique ;

b) Les lésions sujettes à l'irritation chronique sous toutes ses formes ;

c) Les excroissances pigmentées qui deviennent suspectes par des changements dans leur apparence clinique. Un renseignement utile est fourni par le fait qu'un nævus s'ulcère rarement et que le mélanome s'ulcère souvent. Toutefois, cela n'est pas un signe précoce et, trop souvent, quand on l'observe la lésion s'est développée au moins histologiquement dans les lymphatiques régionaux ;

d) Enfin, il est à propos et souvent fortement recommandable d'enlever les nævi exposés à une stimulation hormonale, par exemple, durant la grossesses, avant la puberté. Quant à la technique de l'opération, on doit se souvenir que toute méthode d'ablation qui ne détruit pas le nævus complètement dès le début est dangereuse, puisqu'elle peut stimuler sa croissance. Il arrive qu'on voit un nævus montrer des changements malins immédiatement après une électro-coagulation ou après une série incomplète de radiothérapie. Il n'est pas question de prendre un fragment d'un nævus pour examen histologique, mais la biopsie peut être une biopsie comportant l'ablation de toute la tumeur, l'étendue de l'excision devant être aussi grande qu'on le juge nécessaire.

B. Traitement d'un mélanome malin :

Selon qu'on est un radiologiste ou un chirurgien, on peut avoir une idée différente du traitement des mélanomes malins. La plupart des auteurs s'entendent à dire que la radiothérapie et l'électro-coagulation

ne sont pas recommandables dans le traitement de cette lésion. La plupart du temps, cette tumeur est radio-résistante et, si parfois elle est affectée par les rayons, l'irradiation doit être donnée au point de cautérisation. Quant à l'électro-coagulation, Amadon a montré que cette intervention, en produisant des gaz dans le champ de la tumeur, peut disperser des cellules mélaniques à une bonne distance de la lésion primaire. Ces cellules peuvent ensuite donner naissance à une récidive locale ou à une atteinte des lymphatiques régionaux. Seules les lésions inopérables sont une indication de radiothérapie.

Au contraire, un article de Reitman (2) soutient que les résultats après l'irradiation sont au moins aussi favorables que ceux obtenus par la chirurgie radicale. Le dosage recommandé se situe entre 5 000 et 8 000 r.

Toutefois, les chiffres donnés par Pack ne correspondent pas à cette assertion. Dans son rapport de 862 cas, l'irradiation a d'abord été le traitement, avant 1935, et la chirurgie le traitement de choix, après 1935. Pour les mélanomes malins localisés, les résultats obtenus par la chirurgie furent trois fois supérieurs à ceux obtenus par l'irradiation, si l'on en croit un *follow-up* de trois ans.

Un mot doit être dit des isotopes radioactifs dans le cas d'une mélanomatose multiple. Le principe est que la radiation interne émise par un isotope radioactif peut être utile si cette substance se concentre avec un degré suffisant de sélectivité et si les cellules mélaniques sont radiosensibles. Une nécrose survient alors. Le phosphore radioactif intraveineux semble être la substance qui montre le plus de sélectivité pour la cellule mélanique et on a noté un certain degré d'inhibition dans la vitesse de croissance de la tumeur. D'autres investigations sont en cours.

Nous en venons maintenant au traitement chirurgical des mélanomes malins. Considérons d'abord un article de F. Mohs (1).

Il y est établi que, dans les mélanomes malins, il y a souvent un mode d'embolie à distance dans les lymphatiques péritumoraux et au delà. Le but de cette méthode est d'éliminer les foyers de cellules tumorales dans les lymphatiques environnants. L'avantage sur l'excision large, soit pour biopsie ou pour ablation, réside dans le fait que, dans les cas où la lésion est bénigne histologiquement, il est possible de limiter l'intervention et d'en faire un procédé thérapeutique conservateur.

La technique est la suivante :

1° Fixation chimique *in situ* du tissu suspect par une pâte contenant du chlorure de zinc ;

2° Excision d'une portion du tissu fixé ;

3° Localisation des zones cancéreuses par examen microscopique systématique des sections congelées.

L'auteur commente que, selon un *follow-up* de cinq ans, 35 pour cent de résultats heureux ont été obtenus avec ce traitement ce résultat correspondant à celui de la chirurgie radicale. La lésion primaire a été arrêtée dans 95 pour cent des cas. Cependant, Mohs spécifie que, dans les cas où les lymphatiques montrent de grosses métastases, le traitement chirurgical radical est indiqué.

L'opinion générale est actuellement en faveur d'une ablation chirurgicale large, les résultats esthétiques étant relégués à un plan secondaire. C'est le même problème que dans les autres variétés de chirurgie du cancer. Ou la première opération va enlever la tumeur complètement ou le patient va mourir de cette lésion. Au point de vue pratique, considérons trois éventualités cliniques différentes.

Groupe 1. Cas sans évidence clinique de métastases lymphatiques :

Le principe chirurgical le plus important dans le traitement des mélanomes est celui d'une excision large et profonde de la tumeur primaire. Ceci est basé sur la fréquence connue de récidive locale après que des mesures conservatrices d'ablation ont été adoptées. Sans aucun égard à la grosseur de la lésion, au moins 6 cm à 10 cm de peau et une partie plus importante du fascia profond doivent être enlevés *en masse* avec la lésion primaire. Ceci est nécessaire à cause de l'invasion précoce des lymphatiques avoisinants. Une greffe de peau complète l'intervention. Alors qu'il y a accord général quant au traitement de la tumeur primaire par une excision large, les lymphatiques régionaux présentent un problème discuté dans ce groupe de patients où il n'y a aucune évidence clinique d'envahissement. Pack et Livingston recommandent une dissection systématique des lymphatiques régionaux dans tous les cas. Leur expérience a prouvé que 50 pour cent des ganglions lymphatiques non palpables montrèrent des métastases microscopiques. Ils ont adopté

une méthode spéciale consistant en une dissection des ganglions lymphatiques à une date ultérieure à celle de l'excision de la tumeur primaire : cinq à six semaines plus tard, quand il n'y a aucune manifestation clinique d'envahissement régional ; une à deux semaines plus tard s'il y a envahissement. La raison de cette conduite est que les cellules mélaniques en transit au temps de l'opération auront eu le temps d'être filtrées par des ganglions régionaux durant cette période d'attente. Cette théorie est certainement sujette à discussion lorsque nous pensons à la pauvre barrière offerte par les ganglions régionaux.

D'autres chirurgiens, si les ganglions régionaux ne sont pas palpables, basent la discussion à propos de ces ganglions sur plusieurs facteurs, à savoir la localisation de la tumeur, l'aspect histologique, l'âge du patient, la possibilité pour le patient de revenir subir des examens périodiques.

Toutefois, lorsque c'est possible, une dissection en bloc enlevant la tumeur primaire, les lymphatiques avoisinants et les ganglions régionaux semble être la mesure la plus sûre.

Groupe 2. Cas avec évidence clinique de métastases lymphatiques :

La discussion pour ce groupe de patients est facile. Deux méthodes sont applicables : la dissection en bloc et l'amputation lorsque la lésion est située sur un membre. La dissection en bloc, cependant, n'est pas toujours possible quand le site primaire est trop loin du premier relais lymphatique, comme dans la main ou dans le pied. Quant au problème de la désarticulation, les statistiques prouvent que les résultats ne sont pas meilleurs. Lorsque l'on pense, d'une part, à l'effet mutilant de l'amputation et, d'autre part, au peu d'espoir offert par cette intervention, il semble que, si le patient est pour mourir d'une façon ou de l'autre, il est préférable pour lui de profiter autant que possible, des jours qui lui restent.

Groupe 3. Stade de généralisation :

Des mesures palliatives comme l'irradiation, les sédatifs, sont employés. Quelquefois, une intervention chirurgicale peut être considérée quand elle est capable d'améliorer l'état général du patient.

CONCLUSION

Comme les autres problèmes médicaux, celui des mélanomes malins est un problème individuel, une attention spéciale doit être accordée à chaque patient. Nous devons avoir aussi à la mémoire que, en dépit du très petit volume de la lésion, nous avons affaire à l'une des formes les plus dangereuses de cancer.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOHS, F. E., Chemosurgical treatment of melanoma ; microscopically controlled method of excision, *Arch. Dermat. & Syph.*, **62** : 269-279, (août) 1950.
2. REITMAN, P. H., Radiation therapy of malignant melanoma, *Am. J. Rœntgenol.*, **67** : 286-293, (fév.) 1952.

BIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE HISTOPHYSIOLOGIQUE DES CORRÉLATIONS PARATHYRÉO-GÉNITALES (*fin*) *

par

Gilbert RUCART, M.D., L.Sc.,

professeur agrégé,
assistant au département d'anatomie de la Faculté de médecine,
université Laval

Deuxième partie

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE

I. Influence du sexe sur la structure des parathyroïdes

Nos observations chez le Lapin nous amènent à conclure à l'existence, dans cette espèce, à un dimorphisme sexuel des parathyroïdes, caractérisé par une plus grande variété des types cellulaires chez la femelle et en particulier la présence de cellules oxyphiles. Les enclaves lipidiques paraissent également plus nombreuses dans ce sexe.

Dans les autres espèces étudiées, nous n'avons pas personnellement constaté de phénomène comparable. Cependant, un certain nombre

* Cf. *Laval médical*, **30** : 220, (sept.) 1960.

de données bibliographiques confirment la possibilité de ce dimorphisme sexuel des parathyroïdes, manifeste au moins chez certaines espèces.

Nous rappelons les observations déjà signalées de Pappenheimer et Wilens (1935), de Mackevicaite-Lasiene (1936) et de Gilmour et Martin (1937) qui s'accordent à attribuer aux parathyroïdes de la Femme un poids supérieur à celui qu'elles ont chez l'Homme.

Chez le Rat, Jackson et Pan (1932) et Blumenfeld et Rice (1938) font des constatations analogues.

Blumenthal (1945) retrouve le même phénomène chez le Cobaye : cellules plus grosses et activité mitotique supérieure chez la Femelle. Ce dimorphisme est retrouvé également en dehors des mammifères chez la Poule par Juhn et Mitchell (1929).

Malgré l'opinion relatée de Blumenthal, nous pensons, sur la base de nos propres observations chez le Lapin et sur celles des autres auteurs cités que la plus grande taille et le plus haut degré de différenciation épithéliale dans le sens de la lignée sombre des parathyroïdes des femelles sont liés à leur activité génitale et manifestent l'existence de corrélations endocrines entre les ovaires et les parathyroïdes. La nature de ces corrélations sera discutée plus loin.

II. Influence de la castration sur la structure des parathyroïdes

Nos résultats expérimentaux montrent qu'à peu près dans toutes les espèces étudiées, soit le Bœuf, le Lapin, le Cobaye, le Rat et le Chien, la castration détermine une stimulation des parathyroïdes, qui se manifeste par une hyperplasie et une hypertrophie.

Ce fait nous paraît bien établi et confirmé par les observations relatées de Bastenie et Zylberszac (1938-1939) chez le Rat. Chez le Hérisson, Zajaczek et Kaminski (1947) concluent également à une action stimulante de la castration sur les parathyroïdes du Hérisson. De même Juhn et Mitchell (1929) notent que le poids des parathyroïdes est plus élevé chez le Chapon que chez le Coq et comparable à celui observé chez la Poule.

Par contre, Overholser (1929), chez le Rat, ne constate pas de différences entre les parathyroïdes des animaux castrés et des témoins.

Parhon et Briese (1932), chez le Chien, le Rat et le Cobays, ne trouvent pas de réaction considérable de ces glandes à la castration, mais Parhon et Trofimov (1933) observent chez le Lapin une diminution des lipoïdes et une vasodilatation disparaissant sous l'action d'extrait orchitique.

La contradiction apparente entre ces observations nous paraît pouvoir être expliquée. Chez le Lapin, espèce dans laquelle notre expérimentation a été surtout poussée, l'hypertrophie parathyroïdienne est constante, à condition d'attendre assez longtemps. Elle n'est en effet franchement manifeste macroscopiquement qu'au bout de quatre à six mois.

Chez le Cobaye, elle est également nette, mais nous ne l'avons pas constatée chez les femelles castrées avant la puberté.

Nos résultats chez le Rat sont plus variables, mais des réactions nettes ont été observées au bout de six mois.

Nos observations chez le Bœuf et chez le Chien sont également concluantes et là aussi le temps écoulé depuis la castration est assez long (au moins un an). Nous avons dit par ailleurs que chez le Cheval nous n'avions pu séparer la variation obtenue de celle qui est due à l'âge avancé des animaux que nous avons étudiés.

Deux faits sont à retenir de nos investigations :

1. La réaction parathyroïdienne à la castration est lente à se manifester et son intensité est variable selon les individus ;

2. Elle ne se produit apparemment que chez les animaux castrés après la puberté.

Ces deux points nous permettent de concilier nos observations avec celles d'Overholser qui a effectué la castration sur des animaux impubères (de 20 à 40 jours) et sacrifiés au maximum au bout de trois mois.

Ils nous conduisent aussi à envisager un mécanisme d'action indirect et complexe, faisant entrer en jeu, divers facteurs que nous discuterons plus loin.

D'autre part, les résultats observés chez le Lapin, le Cobaye, le Bœuf et le Chien, s'accordent à montrer que cette hyperplasie et cette hypertrophie s'accompagnent d'une différenciation de l'épithélium parathyroïdien dans le sens de la lignée sombre. Elle est en effet marquée

à son stade ultime par la prédominance des cellules chromophiles, la différenciation de cellules oxyphiles et l'augmentation des lipides cytoplasmiques. Chez le Lapin, cette différenciation pure de la lignée sombre est précédée par celle de la lignée claire plus précoce qui régresse ensuite au fur et à mesure que se différencient les éléments de la lignée sombre. Chez le Cobaye, au bout de sept mois, l'épithélium présente une différenciation à peu près égale des deux lignées. Chez le Bœuf et chez le Chien, la seule réaction caractéristique observée est celle de la lignée sombre. Enfin, chez le Rat, le type cellulaire fondamental ne paraît pas modifié au cours de l'hyperplasie-hypertrophie.

Nous sommes donc amené à conclure que la différenciation finale de la lignée sombre est précédée par une différenciation de la lignée claire. Ceci nous conduit également à envisager une succession de stimuli complexes s'exerçant sur les parathyroïdes, que nous exposerons plus loin.

III. Influence de la gestation sur la structure des parathyroïdes

Nos observations sont peu nombreuses, mais réparties sur plusieurs espèces. Elles confirment les notions acquises d'une hypertrophie due à la gestation.

La première observation de cette hypertrophie gestative des parathyroïdes semble due à Seitz (1909) chez des femmes éclamptiques. Vers la même époque Borzystowsky (cité par Morel, 1912) observe des phénomènes d'hyperplasie chez une chatte gestante.

Cette hypertrophie, macroscopiquement très nette chez la Femme, la Jument, la femelle du Cobaye, la Lapine, selon nos propres observations, a été retrouvée chez le Cobaye par Florentin (1925) et Bimes (1942), par De Winiwarter (1926) chez la Chatte, avec hyperplasie associée par Sinclair (1941) et Opper et Thale (1943) chez la Rate, par Madeira (1945) chez la Chatte et la Chienne.

Madeira (1945) signale que, chez la Chienne gestante, cette hypertrophie des parathyroïdes s'accompagne de la différenciation de cellules claires et d'une augmentation de la teneur des cellules en glycogène.

Nous n'avons pas observé dans cette espèce, pas plus que chez la Lapine et la Cobaye, l'apparition de cellules claires, mais celles-ci apparaissent en grand nombre, sous forme de foyers disséminés (hyperplasie vocale de Castleman) chez la Femme enceinte et chez la Jument. Quant à l'augmentation de la teneur en glycogène des cellules, elle nous a paru être un phénomène général, associé à une tendance à la différenciation des éléments de la lignée claire, qui se révélerait de cette manière dans les cas où les cellules claires typiques ne seraient pas visibles.

Nos observations chez la Femme et la Jument ont été effectuées dans les tout derniers temps de la gestation, période où le phénomène d'hypertrophie est particulièrement apparent. Chez la Chienne et la Cobaye l'âge de la grossesse, mal déterminé, était beaucoup moins avancé d'après la taille des fœtus. C'est peut-être là la raison pour laquelle nous n'avons pas trouvé de modification marquée des types cellulaires. Le cas de nos lapines est un peu spécial, l'hypertrophie en fin de gestation est d'intensité variable, les modifications épithéliales ne répondent pas à un type défini. Peut-être faut-il mettre des divergences en rapport avec le caractère spécial de la gestation dans cette espèce qui paraît être de durée particulièrement courte (un mois environ) contrairement à ce qu'on observe chez la Hase, espèce voisine dont la durée de gestation (deux mois) paraît plus normale. De toute façon, de nouvelles études sont nécessaires pour élucider les réactions parathyroïdiennes à la gestation de la Lapine, en tenant compte de l'intervention d'autres facteurs envisagés plus loin.

IV. INFLUENCE DES HORMONES SEXUELLES SUR LA STRUCTURE DES PARATHYROÏDES

A. Influence des androgènes

Chez le Hérisson, Zajaczek et Kaminski (1947) pensent que l'hormone mâle freine l'activité parathyroïdienne.

Dans nos expériences, les injections de testostérone à des lapins castrés ne nous ont pas paru modifier de façon significative la réaction due à la castration. La seule conclusion que nous pouvons formuler est qu'aux doses employées et dans le temps relativement court des expé-

riences, l'administration de testostrérone ne manifeste pas d'action inhibitrice sur la réaction parathyroïdienne de castration. Il serait cependant intéressant de savoir si elle a une action sur les parathyroïdes de l'animal entier. Ce que nous n'avons pas étudié jusqu'ici.

B. Influence de la folliculine

Selon Benoît, Clavert et Cabannes (1944), la folliculine entraîne une hyperplasie et une hypertrophie temporaires des parathyroïdes chez le Canard. Zajaczek et Kaminski (1947) pensent que l'hormone femelle active les parathyroïdes du Hérisson. D'autre part, Bastenie et Zylberszac (1939) observent chez la Rate une diminution de l'index mitotique dans les parathyroïdes sous l'effet de la folliculine, cette action s'exerçant également chez la Rate castrée au point d'annuler l'élévation de cet index due à la castration.

Dans nos expériences chez la Lapine deux cas sont à considérer. Chez l'animal castré depuis un certain temps, la folliculine ne paraît pas modifier l'évolution de la réaction parathyroïdienne. Chez l'animal castré en même temps qu'il reçoit les injections de folliculine, celle-ci semble provoquer une différenciation de l'épithélium parathyroïdien, les cellules fondamentales évoluant en quantités à peu près égales dans le sens de la lignée claire et dans le sens de la lignée sombre, d'une manière analogue à ce qu'on constate au second stade de la réaction de castration.

Il est donc probable que la folliculine exerce une action stimulante et différenciatrice sur l'épithélium parathyroïdien mais que son effet est nul, ou passe inaperçu, chez les animaux chez lesquels la castration a déjà déterminé une action dans le même sens, mais plus intense.

C. Influence de la progestérone

Nous n'avons pas de renseignement sur l'action de la progestérone seule sur les parathyroïdes. Bastenie et Zylberxzac (1938 et 1939) l'ont employée associée à la folliculine chez la Rate. Chez l'animal entier, ils ne constatent pas d'action hyperplasique, mais celle-ci est très forte chez la Rate castrée, doublant ou triplant même l'élévation de l'index mitotique provoquée par la castration.

Nous n'avons pas repris ces expériences. Par ailleurs, il ne nous semble pas qu'on puisse sans discussion assimiler les résultats obtenus par l'observation des parathyroïdes de femelles gestantes à ceux obtenus par un traitement à la progestérone associée à la folliculine, d'autres facteurs pouvant entrer en jeu.

V. INFLUENCE DES HORMONES HYPOPHYSAIRES SUR LA STRUCTURE DES PARATHYROÏDES

Il nous paraît difficile d'étudier les corrélations entre les parathyroïdes et les fonctions génitales sans envisager l'influence que peuvent avoir sur ces glandes les fonctions hypophysaires, en particulier les fonctions gonadotropes, qu'il est cependant difficile de dissocier des autres.

A. Influence de l'hypophysectomie

Une majorité d'auteurs constatant une atrophie plus ou moins marquée des parathyroïdes après hypophysectomie. Ces recherches ont été poursuivies dans diverses espèces : le tétard de Grenouille par Smith (1920), le Rat par Smith (1927), le Lapin par White (1933) et Tornblom (1946), le Chien par Koster et Gresink (1928), Koster (1930), Houssay et Sammartino (1933), Vernetti (1939). Cependant d'autres expérimentateurs n'ont pas retrouvé ce phénomène : citons Livon et Peyron (1911) et Aschner (1912) chez le Chien, Collip (1934) chez le Rat, tandis que chez le Singe Baker (1942) ne trouve pas significative la légère hypotrophie qu'il constate.

Nous tendons à nous rallier aux conclusions de Benoît, Clavert et Cabannes (1944) qui, ayant pratiqué l'hypophysectomie chez le Canard et constaté une disparition des mitoses et une diminution de volume des cellules parathyroïdiennes, concluent prudemment à un conditionnement partiel de l'activité parathyroïdienne par l'hypophyse.

B. Influence des extraits hypophysaires

Hertz et Kranes (1934) chez le Lapin, ont constaté, sous l'effet d'injections d'extrait hypophysaire, une hypertrophie et une hyper-

plasie des parathyroïdes, avec vasodilatation, raréfaction des cellules sombres et prédominance des cellules claires. Ces résultats montraient une stimulation hypophysaire des parathyroïdes déjà mise en évidence par Anselmino, Herold et Hoffmann (1933) chez le Rat, retrouvée par ces auteurs chez le Chien (1935) ainsi que par Ham et Haist (1939), vue aussi chez la Souris par Kemp et Marx (1937) et chez le Cobaye par Blumenthal et Lœb (1942). Cependant, Thompson et Cushing (1934) chez le Chien, Cattaneo (1938) chez le Lapin et Baker (1942) chez le Singe, ne constatant pas de modifications des parathyroïdes sous l'influence d'extrait hypophysaire.

Dans un travail récent, Fabbrini, Mazzuoli, Zucchelli et Giacomelli (1957) étudient l'effet de différentes stimulines hypophysaires sur les parathyroïdes du Lapin. L'action de chaque substance a été déterminée d'après les variations du volume nucléaire, du rapport nucléo-cytoplasmique, du volume de l'épithélium par rapport au conjonctif, la vasodilatation et l'index mitotique. Toutes les stimulines étudiées déterminent une activation parathyroïdienne, d'intensité variable selon le facteur considéré. Sur le volume nucléaire la somatotropine et la gonadotropine folliculino-stimulante se montrent les plus actives, et celles-ci plus chez la femelle que chez le mâle. Par contre, l'augmentation de volume du cytoplasme est le plus marqué avec la corticostimuline. Enfin, c'est l'hormone lutéo-stimulante qui est la plus active sur l'index mitotique.

Nos expériences ont porté sur des animaux castrés et ont été effectuées avec la gonadotrophine sérique commerciale, dont l'origine hypophysaire est discutable, et qui ne peut être considérée comme une hormone folliculo-stimulante pure et aussi avec de l'ACTH commercial. Comme nous l'avons dit les résultats obtenus concordent à montrer une accélération de la réaction due à la castration. Ceci est aussi vrai pour l'ACTH que pour le sérum de Jument gravide. Ces résultats sont en accord avec une action stimulante des hormones hypophysaires sur les parathyroïdes se potentialisant avec celle de la castration.

En conclusion, les hormones hypophysaires ont une action stimulante sur les parathyroïdes, se manifestant par des signes d'hypertrophie et d'hyperplasie. Cette action ne semble pas due à une substance spécifique, puisqu'elle se manifeste avec n'importe quel extrait hypophysaire.

VI. RÉSUMÉ

Les fonctions génitales normales et leurs perturbations exercent une influence sur la morphologie des glandes parathyroïdes, qui se manifeste par des hyperplasies, des hypertrophies et des différenciations de l'épithélium.

1. Il existe, au moins dans certaines espèces, un dimorphisme sexuel des parathyroïdes, caractérisé par une taille plus considérable des glandes des femelles et une différenciation de leur épithélium dans le sens de la lignée sombre.

2. La gestation détermine une hypertrophie et une hyperplasie des parathyroïdes, particulièrement manifestes dans son dernier tiers ; elles sont accompagnées au moins dans certaines espèces, d'une différenciation de l'épithélium dans le sens de la lignée claire.

3. La castration provoque une hypertrophie et une hyperplasie des parathyroïdes, se manifestant lentement et, semble-t-il, seulement chez les animaux castrés après la puberté. Ce phénomène s'accompagne, au moins dans certaines espèces, d'une différenciation de l'épithélium en trois stades : portant d'abord sur la lignée claire, puis sur la lignée sombre, les éléments de celle-ci étant seuls caractéristiques du dernier stade. L'évolution finale est donc une évolution de l'épithélium parathyroïdien dans la lignée sombre.

4. La réaction de castration n'est pas entravée par l'administration d'androgènes ou d'œstrogènes, aux doses et aux temps considérés. Les œstrogènes seuls paraissent provoquer une évolution de l'épithélium comparable à celle qui suit la castration. L'hormone gonadotrope (sérum de jument gravide), de même que l'ACTH, paraît accélérer l'évolution de l'épithélium, déterminée par la castration.

Troisième partie

INTERPRÉTATION ET DISCUSSION

Suivant les notions généralement admises en histophysiologie, nous admettrons que les constatations d'hyperplasie, d'hypertrophie et de différenciations cellulaires correspondent à une stimulation de l'activité parathyroïdienne. Il nous reste d'une part à examiner comment les

différents facteurs, physiologiques ou expérimentaux, déterminent cette stimulation, et d'abord si elle est directe ou indirecte. Ceci nous amènera à étudier les différents facteurs de stimulation et de la régulation de l'activité parathyroïdienne, qui pourraient être les intermédiaires entre le facteur expérimental en cause et les parathyroïdes. D'autre part, l'existence de différenciations cellulaires dans des sens opposés, soit dans la lignée claire, soit dans la lignée sombre, nous induit à penser que ces évolutions différentes du parenchyme parathyroïdien répondent à des orientations différentes de l'activité sécrétoire parathyroïdienne et par conséquent ont des significations physiologiques différentes que nous chercherons à préciser.

I. RÔLE DES PARATHYROÏDES : RÉGULATION DU MÉTABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Depuis MacCallum et Vœghlin (1909) et Greenwald (1911), on sait que le rôle des parathyroïdes est d'assurer l'homéostasie du phosphore et du calcium sanguins. Après parathyroïdectomie, on observe une chute de la calcémie, une hausse de la phosphorémie, une baisse de la phosphaturie et de la calciurie.

La préparation d'un extrait parathyroïdien actif par Collip (1925) a fait faire un nouveau pas à l'étude du rôle des parathyroïdes. Cet extrait, qui rétablit l'homéostasie phospho-calcique chez l'animal parathyréoprive a aussi un effet particulier sur l'animal normal : il élève la calcémie, abaisse la phosphatémie, augmente la phosphaturie et la calciurie.

On a longtemps discuté sur le mécanisme intime de l'action des parathyroïdes sur l'homéostasie phospho-calcique. Pour l'école de Collip, encore récemment pour Sélyé (1947), l'action primitive de l'hormone parathyroïdienne est la mobilisation du calcium osseux et toutes les autres modifications en seraient les conséquences. Pour l'école d'Albright (1948), c'est sur l'élimination rénale du phosphore qu'agit d'abord l'hormone parathyroïdienne et toutes les autres modifications sont dues à une augmentation primitive de la phosphaturie.

A l'heure actuelle, l'accord semble se faire pour admettre que la parathyroïde agit à la fois sur l'os pour remettre en circulation le phos-

phate de calcium qui s'y est fixé et sur le rein pour augmenter l'élimination des phosphates.

Reste à savoir si c'est la même substance qui agit à ces deux niveaux. Les travaux récents de Munson (1955), de Davies, Gordon et Mussett (1955), et de Kenny et Munson (1959) tendent à dissocier dans les extraits parathyroïdiens deux fractions : l'une phosphaturiante et l'autre mobilisatrice du calcium. Malgré les objections de Stewart et Bowen (1952), nous pensons avec Kenny et Munson que les parathyroïdes sécrètent en réalité deux hormones, l'une agissant sur le rein, l'autre sur l'os, et que le rapport de ces deux hormones dans la sécrétion parathyroïdienne peut être variable. Une telle hypothèse, comme nous le verrons, nous paraît être la seule capable d'expliquer les modifications morphologiques que nous avons constatées.

En dehors de cette orientation vers une dualité des hormones parathyroïdiennes les recherches récentes visent à préciser le mécanisme d'action des parathyroïdes, tant au niveau du rein qu'à celui de l'os.

Au niveau du rein, l'hypothèse la plus simple était d'admettre que la sécrétion parathyroïdienne diminuait la réabsorption tubulaire du phosphore. C'est en effet la théorie généralement admise, appuyée sur l'autorité des travaux de Harrison (1953) qui envisage également la possibilité d'une action sur la filtration glomérulaire. Mais les recherches récentes de Nicholson (1959), utilisant un procédé nouveau de blocage sélectif des segments du tube urinaire, tendent à prouver que les parathyroïdes n'agissent pas sur la résorption des phosphates au niveau du tube contourné distal. Ceci prouve en même temps l'action spécifique directe de la sécrétion parathyroïdienne sur le rein.

Au niveau de l'os, la théorie classique est d'admettre que la sécrétion parathyroïdienne agit sur les sels minéraux de l'os en les solubilisant. On comprend généralement cette action comme directe sur le cristal osseux. Mais toute une série de travaux récents de Gersh (1949), d'Engel (1952) et de Joseph, Engel et Catchpole (1952) tendent à démontrer que l'action des parathyroïdes s'effectue sur la matrice protéique de l'os, par un effet dépolymérisant, libérant ainsi les cristaux d'hydroxyapatite qui sont remplacés par de l'eau. Ces données nouvelles sont

intéressantes en ce sens qu'elles permettent d'envisager plus clairement les relations entre l'hormone parathyroïdienne mobilisatrice du calcium et d'autres substances qu'on sait agir au niveau de la matrice protéique de l'os, désoxycorticostérone, cortisone, folliculine, thyroxine, etc.

II. RÉGULATION MÉTABOLIQUE DE L'ACTIVITÉ PARATHYROÏDIENNE

L'action des parathyroïdes étant de régler le taux de la calcémie et celui de la phosphatémie, il est logique de penser que des variations de ces taux auront une influence sur l'activité de ces glandes.

A. Influence de la calcémie

Marine (1913) et Oberling et Guérin (1933) chez la Poule, Erdheim (1914) et Luce (1923) chez le Rat ont montré que la déficience en calcium dans le régime alimentaire entraînait une hypertrophie et une hyperplasie des parathyroïdes.

Lewis et Gerschmann (1930) par des greffes d'appareils thyro-parathyroïdiens au cou d'animaux parathyréoprives, Patt et Luckhardt (1942) en perfusant des appareils thyro-parathyroïdiens avec du sang rendu hypocalcémique sous l'effet de l'oxalate de sodium ont constaté que la parathyroïde réagit à l'hypocalcémie par une hyperactivité tendant à relever le taux du calcium et pensent ainsi faire la preuve d'une régulation humorale directe de l'activité parathyroïdienne. Celle-ci serait stimulée par l'hypocalcémie et déprimée par l'hypercalcémie, ce qui peut se rapprocher des constatations de Lombard de Boissezon et Pierre (1939) : diminution de volume des parathyroïdes du Lapin et du Chien sous l'action d'injections répétées de gluconate de calcium.

Si ce dernier point mérite confirmation, nous pensons qu'on peut considérer comme acquis que l'hypocalcémie est un facteur direct de stimulation de l'activité parathyroïdienne.

B. Influence de la phosphatémie

D'autre part, l'augmentation de l'apport du phosphore dans l'alimentation détermine aussi des phénomènes d'hyperplasie et d'hypertrophie

des parathyroïdes. Ceci résulte des travaux de Baumann et Sprinson (1939) chez le Lapin, de Liégeois et Derivaux (1949) chez le Porc. L'injection parentérale de phosphate de sodium provoque le même phénomène, observé chez le Lapin par Drake, Albright et Castleman (1937) et par Pierre, de Boissezon et Lombard (1939), ces derniers auteurs ayant fait les mêmes constatations chez le Chien.

D'autres auteurs ont insisté sur le fait que dans ces conditions, c'était surtout la perturbation du rapport calcium-phosphore alimentaire qui était la cause de la réaction parathyroïdienne. Ham, Littner, Drake et Robertson (1940) n'observent d'hypertrophie parathyroïdienne chez le Rat que si l'augmentation du phosphore alimentaire est accompagnée de baisse de l'aspect calcique. Stœrck et Carnes (1945) établissent chez le Rat une relation mathématique entre le volume des parathyroïdes et le rapport calcium-phosphore alimentaire. Le volume des parathyroïdes varierait en sens inverse du logarithme de ce rapport. Et comme il existe aussi une liaison logarithmique directe entre ce rapport et la calcémie, ils en déduisent, comme Ham et ses collaborateurs, que c'est finalement l'hypocalcémie ainsi provoquée qui est la cause de la réaction parathyroïdienne.

Nos propres expériences en cours nous ont montré combien il était difficile de dissocier les variations de la calcémie et de la phosphorémie et par suite de savoir si l'hyperphosphatémie pouvait stimuler les parathyroïdes au même titre que l'hypercalcémie. Cependant, Tornblom (1949) a introduit des données nouvelles dans ce problème. Chez le Lapin, le régime déséquilibré par excès de phosphore entraîne une légère hypocalcémie, une hyperphosphatémie plus nette et une augmentation de poids des parathyroïdes. Or, chez des animaux hypophysectomisés, le même régime, s'il détermine toujours un abaissement de la calcémie, ne provoque ni hyperphosphatémie, ni augmentation de poids des parathyroïdes. L'auteur en déduit que l'hyperphosphatémie est donc bien un facteur de stimulation des parathyroïdes et en même temps ouvre un champ nouveau aux recherches sur les corrélatons hypophyso-parathyroïdiennes, sujet sur lequel nous allons revenir.

En conclusion, notre opinion personnelle est que l'hyperphosphatémie est, aussi bien que l'hypocalcémie, un facteur de stimulation parathyroïdienne, mais qu'il serait bon de le préciser par d'autres expériences.

III. MODE D'ACTION DE L'HYPOPHYSE SUR LES PARATHYROÏDES

Avant d'aborder plus directement l'étude du mécanisme intime des relations parathyréo-génitales, nous voulons discuter les rapports existant entre l'hypophyse et l'activité parathyroïdienne, afin de pouvoir utiliser ces notions dans la discussion ultérieure.

A. La question de la parathyréostimuline hypophysaire

Nous avons relaté dans la deuxième partie les observations qui aboutissent sur le plan de la morphologie à montrer des effets dans l'ensemble stimulants des hormones hypophysaires sur les parathyroïdes. Ces résultats ont amené Anselmino et Hoffmann (1933-1941) à conclure que leur extrait représentait une véritable parathyréostimuline hypophysaire, d'autant plus qu'il déterminait une augmentation de la calcémie non constatée chez les animaux parathyréoprives. Cependant, cette conception n'a pas triomphé : les variations de la calcémie après l'hypophysectomie ne sont pas constantes, de même qu'après l'administration d'extrait hypophysaire.

Tornblom (1949) qui a étudié cette question en détail, mentionne aussi que l'existence d'une hormone parathyréotrope hypophysaire nécessiterait pour preuve le déclenchement d'une hyperphosphatémie à la suite de l'hypophysectomie et d'une hypophosphatémie à la suite d'administration d'extrait hypophysaire. Or, à peu près toutes les observations faites montrent exactement le contraire.

Ajoutons que le travail de Fabbrini et de ses collaborateurs (1957) donne le coup de grâce à l'hypothèse d'une parathyréostimuline hypophysaire spécifique, puisqu'il montre qu'à peu près toutes les stimulines hypophysaires ont une action stimulante sur les parathyroïdes.

B. Influence de l'hypophyse sur le métabolisme phospho-calcique

S'il n'y a pas d'influence directe de l'hypophyse sur les parathyroïdes, il ne reste plus qu'à chercher dans une influence de l'hypophyse sur les régulateurs métaboliques de la parathyroïde l'explication des effets stimulants indéniables des extraits hypophysaires. Tornblom (1949) s'est

attaché à élucider ce problème. Dans un premier temps, il démontre que l'hyperplasie parathyroïdienne des animaux soumis à un régime déséquilibré par excès de phosphore ne se produit pas en l'absence d'hypophyse. Ceci, non pas par la suppression d'une stimuline issue de l'hypophyse, mais parce que, dans ces conditions, il n'y a pas de hausse de la phosphatémie qui serait le facteur déterminant direct de l'hyperplasie parathyroïdienne. Dans un second temps, il constate que l'hyperphosphatémie d'animaux parathyréoprives maintenus en survie par un régime riche en calcium est moins élevée si on pratique l'hypophysectomie en même temps. L'administration d'extrait total d'hypophyse ou d'ACTH annule ces effets de l'hypophysectomie.

Dans ces conditions, il insiste sur une influence hyperphosphatémiante et hypocalcémiante de l'hypophyse. Cette fonction est non seulement indépendante mais antagoniste de la fonction parathyroïdienne.

C. Rôle des différentes hormones hypophysaires

Tornblom tend à attribuer cette fonction à l'ACTH plus particulièrement, mais il note l'activité des extraits de lobe postérieur. D'autre part, l'extrait cortico-surrénalien supplée aussi au rôle de l'hypophyse absente. Ces constatations l'amènent à envisager un intermédiaire surrénalien à l'influence hypophysaire sur la phosphatémie et par suite sur les parathyroïdes.

La probabilité d'une intervention des surrénales dans ces interactions hypophyso-parathyroïdiennes peut s'appuyer également sur les observations de Blumenfeldt et Clausen (1940) ; diminution de volume des parathyroïdes après surrénalectomie, augmentation sous l'effet de l'eschatine. Nous reviendrons sur cette question à propos de l'étude du mode d'action de la castration.

D'autre part, Engfeldt (1950) ne constate pas d'effet de l'ACTH sur les parathyroïdes du Rat hypophysectomisé, mais attribue la stimulation des parathyroïdes à l'hormone somatotrope, dont Li, Geshwind et Evans (1949) ont montré qu'un des principaux effets métaboliques était l'augmentation de la phosphatémie.

L'hormone thyréotrope pourrait aussi jouer un rôle, dont le mécanisme serait à préciser. Les expériences de Fabbrini montrent que

cette substance stimule les parathyroïdes ; par ailleurs, Pugliese (1931) vérifiant d'anciennes hypothèses constate une sorte d'antagonisme thyro-parathyroïdien et signale en particulier l'augmentation de volume des parathyroïdes à la suite de la thyroïdectomie.

Le rôle des hormones gonadotropes sera étudié plus loin.

En conclusion, il existe de nombreux arguments pour montrer que l'hypophyse exerce une activité stimulante sur les parathyroïdes, certainement indirecte, peut-être surtout par son action sur la phosphatémie, mais une influence sur l'hypophyse sur la calcémie, ne peut être éliminée, comme le montrent les observations de Tornblom.

Il faudrait des études plus poussées pour connaître ce mécanisme exact, et aussi pour savoir quelle ou quelles hormones hypophysaires précisent entrent en jeu, ce qui orienterait les recherches sur les différents intermédiaires possibles.

IV. Modes d'action des hormones sexuelles sur les parathyroïdes

Étant donné le peu de renseignements que nous avons pu recueillir concernant l'action des androgènes sur les parathyroïdes [inhibition (Zajaczek et Kaminski, 1947), stimulation (Nathanson, Brues et Ranson, 1919)] et sur l'homéostasie phosphocalcique [hypercalcémie (Lafontaine, 1947), réduction de l'élimination calcique (Reifenstein et Albright, 1947)], nous envisagerons ici surtout le rôle des œstrogènes.

Nous ne pensons pas qu'on puisse considérer que la stimulation parathyroïdienne due aux œstrogènes résulte d'une action directe de ceux-ci sur le parenchyme parathyroïdien. C'est évidemment surtout pour des raisons académiques que nous écartons cette hypothèse, en l'absence d'expérience de perfusion locale, mais une telle action paraîtrait inhabituelle dans le cadre de nos connaissances sur les corrélations endocrines.

Écartant le mécanisme direct, il nous faut donc chercher à expliquer l'action de ces œstrogènes par un mécanisme indirect, c'est-à-dire par une action immédiate ou médiate sur les régulateurs métaboliques de l'activité parathyroïdienne, c'est-à-dire la calcémie et la phosphorémie.

Depuis les travaux de Riddle et Reinhardt (1926) chez le Pigeon, l'attention des chercheurs a été attirée par l'action hyperossifiante, hypercalcémiante et hyperphosphatémiante de la folliculine chez les oiseaux, particulièrement bien étudiée par Benoît, Clavert et leurs collaborateurs (1942).

Chez les mammifères, c'est seulement chez la Souris que des résultats comparables ont pu être retrouvés (Gardner et Pfeiffer, 1938).

L'action de la folliculine sur la calcémie chez les mammifères paraît fort variable si on considère les données des auteurs recueillies par Cantorovitch (1949) :

— pour un premier groupe (Reiss et Marx, Mirvish et Borman, Stortebecker, Albers), la folliculine est hypocalcémiante ;

— pour un deuxième groupe (Marlow, Dixon, Mathieu, Levin et Smith, Cheymol et Quinquaud, Williams et Watson), elle est sans action sur la calcémie ;

— pour un troisième groupe (Manzi, Okazaki, Saviano, Day et Follis, Shrine, Poumeau-Delille et Fabiani), elle est hypercalcémiante.

D'autre part, Mathieu (1933) a montré que chez le Chien parathyréoprive en tétanie latente, l'injection de folliculine déclenche les crises et entraîne souvent la mort de l'animal. Comme Parhon et Lancovivi (1931), il constate dans ces conditions un abaissement de la calcémie.

Il semble donc, comme conclut Lichtwitz (1955) dans une revue récente de cette question, que les œstrogènes soient plutôt hypercalcémiants, dans les conditions normales, mais hypocalcémiants, s'il existe une insuffisance parathyroïdienne. C'est cette dernière propriété des œstrogènes qui est utilisée par Klotz et Barbier (1947).

Cette contradiction apparente nous paraît pouvoir recevoir une explication, au moins partielle si on admet, ce qui est vraisemblable, que l'action essentielle de la folliculine s'effectue au niveau de l'os, pour stimuler l'édification de la matrice protéique calcique.

La calcification de cette matrice provoquerait une mobilisation générale du calcium. On peut ainsi admettre que la folliculine provoquerait une stimulation des parathyroïdes destinée à mettre en circulation le calcium nécessaire à l'hyperossification. En l'absence de para-

thyroïdes, ou lors de leur insuffisance, la matrice formée sous l'influence de la folliculine utiliserait le maximum de calcium disponible, d'où baisse du calcium sanguin, celui-ci n'était pas renouvelé assez rapidement du fait de la déficience parathyroïdienne.

Une telle conception s'appuie sur les travaux de Benoît et de ses collaborateurs, qui montrent en particulier que la fixation du calcium ne se fait pas sur la matrice protéique de l' « os folliculinique » en l'absence de parathyroïdes chez la Cane. Mais Riddle, Raush et Smith (1955) voient se former quand même l'os médullaire chez le Pigeon parathyréoprive sous l'effet de la folliculine. De même Baker et Leek (1946) observent que l'hyperossification chez le Rat obtenue par de fortes doses d'œstradiol peut avoir lieu en l'absence de parathyroïdes.

Il nous semble donc qu'à l'heure actuelle, le mécanisme des interactions entre la folliculine et les parathyroïdes sur le métabolisme phosphocalcique ne soit pas parfaitement élucidé. Personnellement, avec Lichtwitz, nous tendons à penser que le point d'interférence des hormones ovariennes et parathyroïdienne se trouve au niveau de la trame protéique de l'os mais nous pensons aussi qu'il ne faut pas négliger la possibilité d'une action de la folliculine au niveau du rein, pouvant intervenir sur l'élimination du phosphore et du calcium. Nous n'avons recueilli que bien peu de renseignements sur cet aspect de la question, mais nous avons été intéressé par les observations de Soulairac, Desclaux et Teysseyre (1949) confirmant celles de Kochakian (1949) et de Tissières (1945) : la folliculine rétablit l'activité phosphatasique rénale diminuée par la castration.

V. Mode d'action de la gestation sur les parathyroïdes

Dans l'étude du mode d'action de la gestation sur les parathyroïdes, il nous paraît qu'il faille envisager, en dehors des facteurs hormonaux, des facteurs dus au métabolisme particulier de la gestation.

En effet, pendant cette période de la vie génitale, il existe une dépression de la calcémie et de la phosphatémie (Bodansky et Duff, 1939), surtout marquée à la fin de la gestation, ce qui s'explique facilement par les besoins considérables en sels minéraux du fœtus qui commence à

édifier son squelette. Par ailleurs, les excrétions de ces deux ions ne semblent pas modifiées.

Dans ces conditions, il est facile de considérer la stimulation parathyroïdienne comme une adaptation à la mobilisation du calcium squelettique pour compenser la soustraction au calcium sanguin qu'effectue le fœtus. Il semble logique d'admettre que cette soustraction est le phénomène primitif et qu'elle déclenche une hypocalcémie qui stimule les parathyroïdes.

Cependant, si on tient compte des résultats obtenus par Basténie et Zylberszac (1939), qui montrent une forte augmentation de l'index mitotique sous l'influence du traitement à la progestérone associée à la folliculine, on peut se demander s'il n'y a pas aussi une stimulation hormonale des parathyroïdes, s'effectuant vraisemblablement de manière indirecte, par l'intermédiaire d'une modification de l'équilibre humoral phosphocalcique. C'est là une simple hypothèse, qui nécessiterait l'acquisition de notions apparemment inexistantes sur l'action de la progestérone, seule ou associée à la folliculine, sur le métabolisme phosphocalcique.

Nous admettrons donc pour l'instant que c'est l'hypocalcémie due à l'emmagasinement de calcium par le fœtus qui est le facteur d'activation des parathyroïdes de la gestation.

VI. Mode d'action de la castration sur les parathyroïdes

L'action stimulante de la castration sur les parathyroïdes que nous avons spécialement mise en évidence ne peut être qu'indirecte, étant donné en particulier l'action stimulante des hormones sexuelles, tout au moins de la folliculine, sur les parathyroïdes.

On pense tout de suite à une intervention hypophysaire. Pour prouver la nécessité de ce stade intermédiaire, il faudrait effectuer la castration sur des animaux hypophysectomisés, ce que nous n'avons pas fait. Par ailleurs, l'impression, plus que la certitude, que nous avons eu de l'absence de stimulation gonadoprive chez les animaux impubères, renforce cette opinion et suggère la nécessité de production d'hormone gonadotrope par l'hypophyse pour obtenir la réaction parathyroïdienne.

En reconnaissant l'insuffisance de notre expérimentation actuelle pour expliquer le mécanisme d'action de la castration sur l'activité parathyroïdienne, nous pensons cependant être en droit d'admettre que cette opération détermine une stimulation hypophysaire qui va se répercuter sur l'activité parathyroïdienne.

Comme nous l'avons discuté dans un chapitre précédent, il ne semble pas qu'il y ait dans ces cas d'action directe de l'hypophyse sur la parathyroïde, mais que la stimulation soit secondaire à une perturbation de l'équilibre phosphocalcique humoral.

Quelle est l'action de la castration sur cet équilibre? Bien que Cheymol (1932) ne voit pas de variation de la calcémie du Chien sous l'influence de la castration, que Ludvig, Adler, Guillaumin pensent que cette opération abaisse la calcémie, la majorité des auteurs cités par Blinoff (1930) concluent à une augmentation de la calcémie après castration (Leites, Leicher, Malamud, Mazzoco, Blanchetière, Silvestri et Tosati, Nishimura, Werner, Parhon et Derevici). Il paraît donc bien difficile d'attribuer la stimulation parathyroïdienne à une variation de la calcémie. Dans nos propres expériences, chez le Lapin, celle-ci n'est abaissée que dans un cas sur les trois où nous avons pu pratiquer des dosages.

Mais ces mêmes dosages nous ont révélé un certain degré d'hyperphosphatémie (5,2, 4,7 et 5,3 mg pour cent) par rapport aux témoins 3,45 et 3,43 mg pour cent). Hamilton et ses collaborateurs (1956) constatent également l'augmentation de la phosphorémie chez les jeunes adultes castrés. Il nous paraît donc probable que cette hyperphosphatémie soit le stimulus de l'hyperplasie et de l'hypertrophie parathyroïdienne consécutives à la castration.

Il paraît naturel d'attribuer à la gonadotrophine hypophysaire la responsabilité de cette hausse de la phosphorémie. Toutes les stimulines hypophysaires, selon Fabbrini et ses collaborateurs, sont capables de stimuler les parathyroïdes, par voie indirecte. La plus efficace sur la phosphorémie paraît être la somatotrophine, mais nous ne pensons pas qu'elle entre en jeu ici. En effet, si elle était en cause, la réaction parathyroïdienne serait plus intense chez les animaux castrés avant la puberté, et c'est le contraire que nous constatons. Ceci n'empêche pas que

dans d'autres circonstances, par exemple dans l'acromégalie, cette hormone gonadotrope ne puisse être indirectement responsable de l'hyperplasie parfois considérable des parathyroïdes.

On peut également penser à l'ACTH, comme nous le suggère le travail de Tornblom. Le fait que chez plusieurs lapins castrés, à parathyroïdes hypertrophiées, nous ayons trouvé de très grosses hypophyses (non pesées) et surtout de très grosses surrénales (60 et 65 cg de chaque côté), peut faire envisager une hypersécrétion d'une hormone qui est hyperphosphorémiante. L'injection d'ACTH à des castrats accélère aussi, comme nous l'avons signalé, l'évolution du parenchyme parathyroïdien. L'action de l'ACTH sur la phosphatémie n'est probablement pas directe, comme le suggère Tornblom mais s'effectue par l'intermédiaire des surrénales, l'*Eschatin* ayant un effet hyperphosphorémiant.

Mais l'injection d'hormones gonadotropes provoque aussi l'accélération de l'évolution de la réaction parathyroïdienne. Dans ce cas également, nous pensons que l'action de l'hormone n'est pas directe, Comme le récepteur habituel, la gonade, est absent, nous avons avec M. F. Jayle, envisagé que cette action s'effectuerait aussi par l'intermédiaire des surrénales, comme pour l'ACTH, mais d'une manière différente, en excitant la sécrétion par ces glandes non pas des corticoïdes habituels, mais d'« œstroïdes ». Les expériences commencées avec Jayle montrent en effet que l'injection de gonadotrophine aux lapins castrés déterminent une augmentation des phénosltéroïdes urinaires, sans que l'élimination des 11-oxystéroïdes soit changée. Il s'agit cependant là seulement d'indications, car le métabolisme des stéroïdes chez le Lapin présente des particularités non élucidées à cette époque, entraînant des difficultés d'interprétation qui ont été la cause de l'arrêt des expériences.

Le mécanisme complexe de l'action de la castration sur les parathyroïdes n'est donc pas élucidé. Cependant, nous croyons pouvoir considérer comme établi le fait de l'hyperphosphatémie gonadoprive et de son action stimulante sur les parathyroïdes. Nous pensons que l'hypothèse de l'origine hypophyso-surrénalienne de cette hyperphosphatémie a beaucoup de chances d'être vérifiée, avec, comme mécanisme, l'hypersécrétion de gonadostimulines agissant sur la surrénale en provoquant

la sécrétion par celle-ci d'hormones œstroïdes, dont l'effet sur le métabolisme phosphocalcique se manifesterait par une tendance à la décalcification osseuse et la libération (ou non utilisation) des phosphates et du calcium. Le calcium serait éliminé sans élévation de la calcémie, mais il existerait une rétention des phosphates, se manifestant par l'hyperphosphatémie. A l'appui de cette hypothèse, nous pouvons invoquer les constatations cliniques de Jayle, Vallin et Bret (1949) : chez des femmes castrées, l'ostéoporose coexiste avec une augmentation de la gonadotrophine urinaire et la présence de fortes quantités de phénolstéroïdes dans l'urine.

VII. Signification des réactions parathyroïdiennes à la gestation et à la castration

L'étude des variations morphologiques de l'épithélium parathyroïdien nous montre qu'il réagit à la gestation et à la castration par une hyperactivité manifestée par une hypertrophie et, au moins dans certains cas, une hyperplasie.

De ce qui précède, nous pouvons conclure que cette stimulation est indirecte et qu'elle s'exerce dans le cas de la gestation probablement par l'intermédiaire de l'hypocalcémie, dans le cas de la castration probablement par l'intermédiaire de l'hyperphosphatémie.

Les stimuli sont donc différents dans ces deux conditions. Or, la nature qualitative de la réaction, c'est-à-dire la différenciation des cellules épithéliales, est aussi différente ; la parathyroïde réagit à la gestation par la différenciation de la lignée cellulaire claire, à la castration par celle de la lignée cellulaire sombre.

Les éléments de ces deux lignées manifestent des processus sécrétoires différents : l'un caractérisé par l'existence de vacuoles, l'autre par celle de granulations. Si ces deux processus sont différents, on est en droit de déduire qu'ils aboutissent à des sécrétions différentes. Or, nous avons signalé que divers auteurs, dans leurs essais de purification de l'hormone parathyroïdienne, avaient isolé, au moins de façon provisoire, deux substances, l'une plus spécialement hyperphosphaturique, l'autre plus spécialement mobilisatrice du calcium osseux (Kenny et Minson, 1959).

Il nous paraît intéressant d'intégrer ces résultats avec les nôtres. Nous en arrivons ainsi à émettre l'hypothèse suivante :

— Les cellules de la lignée claire, dont la différenciation est provoquée par l'hypocalcémie, ont pour rôle de sécréter une hormone mobilisatrice du calcium osseux, tendant ainsi à relever le niveau de la calcémie ;

— Les cellules de la lignée sombre, dont la différenciation est provoquée par l'hyperphosphatémie, ont pour rôle de sécréter une hormone agissant sur l'élimination rénale des phosphates, tendant ainsi à diminuer le taux de la phosphatémie ;

— Les cellules fondamentales, montrant à la fois de fines vacuoles et de fines granulations, possèdent la faculté de sécréter ces hormones, mais quantativement à un moindre degré. La prédominance d'une activité sécrétoire sur l'autre déterminera une variation du rapport activité phorphaturique/activité mobilisatrice du calcium de la sécrétion parathyroïdienne et se manifestera morphologiquement par la prédominance des vacuoles ou des granulations, la cellule principale prenant suivant le cas le type de transition chromophobe ou chromophile.

A l'appui de cette hypothèse qui est la base de nos nouvelles recherches, nous pouvons noter que le traitement par de fortes doses de Calciférol provoquant une hypercalcémie et une hyperphosphatémie, accélère l'évolution des cellules du parenchyme parathyroïdien dans la lignée sombre. Nous pouvons aussi tirer quelque argument des constatations des anatomo-pathologistes. Les adénomes responsables de l'ostéose parathyroïdienne (Lièvre, 1932) — terme bien préférable à celui d'hyperparathyroïdisme, auquel nous reprochons son imprécision — sont soit à cellules principales, soit souvent à cellules claires, jamais à cellules sombres ou oxyphiles (Castleman et Mallory, 1935). Les cas d'adénomes ou d'hyperplasie à cellules sombres et oxyphiles se rencontrent d'autre part dans des cas de lésions décalcifiantes d'origine extra-parathyroïdienne : rachitisme (Ritter, 1921) ; acromégalie (Claude et Baudoin, 1909, Cushing et Davidoff, 1915) ; métastases osseuses de cancer épithéliaux (Warren et Morgan, 1935 ; Bader, Lartigaud et Keller, 1947).

La confirmation — ou l'infirmation — expérimentale de cette hypothèse est l'objet de nos futures recherches. En déterminant l'hypocalcémie ou l'hyperphosphatémie dans d'autres conditions que la grossesse ou la castration, nous pourrons voir si à l'hypocalcémie pure la parathyroïde réagit toujours en différenciant sa lignée claire, et si elle répond toujours à l'hyperphosphatémie par la différenciation de la lignée sombre.

CONCLUSIONS

Nos observations histologiques effectuées sur divers Mammifères, dans des conditions physiologiques ou expérimentales nous ont montré :

1. Un dimorphisme sexuel des parathyroïdes : celles-ci sont plus grosses et plus différenciées chez les femelles que chez les mâles. Ce dimorphisme paraît sous la dépendance de l'activité génitale femelle.

2. Une réaction hypertrophique et hyperplasique des parathyroïdes lors de la gestation. Cette stimulation est accompagnée d'une différenciation des cellules de la lignée claire.

3. Une réaction hypertrophique et hyperplasique des parathyroïdes après castration. Cette réaction s'effectue lentement, elle s'accompagne d'une différenciation cellulaire complexe qui aboutit à la prédominance des éléments de la lignée sombre. L'évolution de l'hépithélium semble être accélérée par l'injection de gonadotrophines sériques, d'ACTH et de fortes doses de calciférol. Elle n'est pas modifiée par l'injection d'androgènes ou d'œstrogènes. Ceux-ci semblent d'ailleurs capables de déterminer une réaction parathyroïdienne d'un type analogue, ce qui demande cependant vérification.

De la discussion sur l'interprétation de ces observations, nous avons conclu :

1. La stimulation parathyroïdienne dans la gestation est due probablement à une tendance à l'hypocalcémie ;

2. La stimulation parathyroïdienne qui suit la castration est due à une tendance à l'hyperphosphatémie ;

3. Les stimuli sont donc différents dans les deux conditions, gestation et castration. La différenciation cellulaire n'est pas non plus la

même dans ces deux cas. Nous nous sommes cru autorisé à en conclure que :

a) La différenciation de la lignée claire sous l'effet de l'hypocalcémie de la gestation manifeste morphologiquement l'hypersécrétion d'une substance mobilisatrice du calcium osseux ;

b) La différenciation de la lignée sombre sous l'effet de l'hyperphosphatémie due à la castration manifeste morphologiquement l'hypersécrétion d'une substance phosphaturique ;

4. Les actions rénale et osseuse de la sécrétion parathyroïdienne seraient donc dues à deux hormones différents, l'un marqué par les vacuoles, l'autre par des granulations, et la prédominance de l'un ou l'autre de ces processus se manifesterait par la différenciation de la cellule principale parathyroïdienne dans le sens de la lignée claire ou de la lignée sombre.

En raison du caractère de nouveauté de l'hypothèse à laquelle nous avons abouti, nous n'avons pas continué à étudier l'effet des hormones sexuelles sur les parathyroïdes. L'interprépation de telles expériences où le mécanisme est probablement indirect et complexe, nous parut d'abord nécessiter la vérification du bien-fondé de notre hypothèse. Nous croyons qu'il faut d'abord le soumettre à l'épreuve d'expériences portant directement sur des perturbations du métabolisme phosphocalcique, puis étudier de manière plus approfondie l'action des hormones hypophysaires et surrénaliennes sur l'activité parathyroïdienne avant de pouvoir reprendre fructueusement l'étude de l'action des hormones sexuelles.

On peut se demander cependant si nos observations peuvent avoir des applications médicales pratiques. Dans l'état actuel des choses, ceci nous paraît prématuré. Mais nous croyons avoir suffisamment établi que chaque période de la vie génitale, que chaque perturbation de celle-ci, que chaque thérapeutique à l'aide d'hormones sexuelles, dans leur action sur la métabolisme phosphocalcique, provoquent toujours une réaction parathyroïdienne que le clinicien doit avoir présente à l'esprit. Elle lui permettra de mieux comprendre la pathogénie des troubles observés, de raisonner sa thérapeutique et surtout d'en envisager les conséquences.

Enfin, si notre hypothèse de dualité sécrétoire des parathyroïdes se confirme, nous pensons qu'il sera possible de reprendre sur de nouvelles bases anatomo-pathologiques l'étude des tumeurs et des hyperplasies parathyroïdiennes, primitives et secondaires, et peut-être de mieux analyser les réactions parathyroïdiennes au cours des syndromes endocriniens et rénaux.

REMERCIEMENTS

Nous voulons remercier tout spécialement ceux qui à l'université Laval nous ont aidé dans notre travail : le professeur Carlton Auger et ses collaborateurs du département de pathologie, particulièrement les docteurs Paul-M. Gagnon, Jean-Louis Bonenfant et François Gagné, qui nous ont permis d'étendre nos connaissances sur les parathyroïdes humaines ; nos collaborateurs directs, M^me^ Charlotte Payeur-Villeneuve et M. Paul Germain. Nous exprimons aussi notre gratitude pour leur collaboration technique à M^lles^ Claudette Fortier, Denise Pageau et Andrée Pouliot, à M. Roger Goudeau à qui nous devons notre illustration et enfin à M^lle^ de Léry, la dévouée et compétence secrétaire du professeur Pierre Jobin.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADLER et THALER, *Zeit. Geb. und. Gyn.*, **62** : 194, 1909.
2. ALBRIGHT, F., et REINFENSTEIN, E. C., Jr., The parathyroid glands and metabolic bone disease, *Williams and Wilkins*, Baltimore, 1948.
3. ALLARA, E., *Anat. Anz.*, **80** : 401, 1935.
4. ALLEGRI, J., Sulla teoria paratiroidea della eclampsia gravidica, Pavia, 1909.
5. ALQUIER, L., et THEUVENY, L., *C.R. Soc. biol.*, **62** : 963, 1907.
6. ALQUIER, L., et THEUVENY, L., *C. R. Soc. biol.*, **66** : 217, 1909.
7. ANSELMINO, K., et HOFFMANN, F., Handb. exp. Pharm. Bd. 9, *Springer*, Berlin, 1941.
8. ANSELMINO, K., HOFFMANN, I., et HEROLD, L., *Klin. Wocbensch.*, **12** : 1944, 1933.
9. ASCHNER, B., *Pflügers Arcb. ges. Pbysiol.*, **146** : 1, 1912.
10. ATHIAS et FERREIRA DE MIRA, *C.R. Soc. biol.*, **83** : 876, 1920.
11. BADER, P., LARTIGAUD, E., et KELLER, B., *Gyn. Obst.*, **46** : 5, 1947.
12. BAKER, B. L., *Anat. Rec.*, **83** : 47, 1942.
13. BAKER, B. L., et LEEK, J. M., *Am. J. Pbysiol.*, **147** : 522, 1946.
14. BARGMANN, H., VON MÖLLENDORFS, Hdbuch mikr. Anat., Bd. 6 T2A, *Springer*, Berlin, 1939.
15. BASTÉNIE, P., et ZYLBERSZAC, S., *C.R. Soc. biol.*, **127** : 88, 1938.
16. BASTÉNIE, P., et ZYLBERSZAC, S., *C.R. Soc. biol.*, **132** : 93, 1939.
17. BAUMAN, E. J., et SPRINSON, D. B., *Am. J. Pbysiol.*, **125** : 741, 1939.

18. BENOÎT, J., CLAVERT, J., et CABANNES, R., *C.R. Soc. biol.*, **138** : 1071, 1944.
19. BENOÎT, J., CLAVERT, J., et CABANNES, R., *C.R. Soc. biol.*, **138** : 1074, 1944.
20. BIMES, C., *Thèse sciences*, Toulouse, 1942.
21. BLINOFF, A., *C. R. Soc. biol.*, **103** : 187, 1930.
22. BLUMENFELD, C. M., et CLAUSEN, F. M., *Am. J. Physiol.*, **128** : 577, 1940.
23. BLUMENFELD, C., et RICE, H., *Anat. Rec.*, **70** : 227, 1938.
24. BLUMENTHAL, H. T., *Arch. Path.*, **40** : 264, 1945.
25. BLUMENTHAL, H. T., et LŒB, L., *Endocrinology*, **30** : 502, 1942.
26. BOBEAU, G., *J. Anat.*, **47** : 371, 1911.
27. BODANSKY, M., et DUFF, V. B., *J.A.M.A.*, **112** : 223, 1939.
28. CANTOROVITCH, B., *Thèse méd.*, Paris, 1949.
29. CARRIÈRE, G., MOREL, J., et GINESTE, P., *Ann. Anat. Path.*, **16** : 209, 1939.
30. CASTLEMAN, B., et MALLORY, B., *Am. J. Path.*, **11** : 1, 1935.
31. CATTANEO, M., *Riv. Pat. sper.*, **20** : 361, 1938.
32. CHANDLER, S. B., *Anat. Rec.*, **53** : 105, 1932.
33. CHEYMOL, J., *Thèse méd.*, Paris, 1932.
34. CLAUDE, H., et BAUDOIN, A., *C. R. Soc. biol.*, **71** : 75, 1911.
35. CLAVERT, J., *Thèse méd.*, Alger, 1942.
36. CLÉRET et GLEY, E., *C. R. Soc. biol.*, **70** : 470 et 1019, 1911.
37. COLLIP, J. B., *J. Biol. Chem.*, **63** : 395, 1925.
38. COLLIP, J. B., *J. Mount Sinaï Hosp.*, **1** : 28, 1934.
39. CRISTIANI, H., *C. R. Soc. biol.*, **46** : 716, 1894.
40. CUSHING, H., et DAVIDOFF, M., *Arch. int. méd.*, **39** : 673, 1915.
41. DANISCH, F., *Frankf. Z. Path.*, **30** : 443, 1924.
42. DAVIES, B. M. S., GORDON, A. H., et MUSSETT, M. V., *J. Physiol.*, **130** : 79, 1955.
43. DAY et FOLLIS, *Endocrinology*, **28** : 83, 1941.
44. DIXON, *Biochb. J.*, **27** : 410, 1933.
45. DOR, J., et GRISOLI, J., Livre jubilaire professeur Corsy, p. 93, 1943.
46. DRAGSTEDT, PHILIPS et SUDAN, *Am. J. Physiol.*, **65** : 375, 1923.
47. DRAKE, T. G., ALBRIGHT, F., et CASTLEMAN, B., *J. Clin. Invest.*, **16** : 203, 1937.
48. ENGEL, M. B., *Arch. Path.*, **53** : 339, 1952.
49. ENGFELDT, B., *Acta endocrinol.*, Suppl. 6, 1950.
50. ERDHEIM, J., *Wien. klin. Wocb.*, **14** : 974, 1901.
51. ERDHEIM, J., *Beitr. Path. Anat.*, **33** : 158, 1903.
52. ERDHEIM, J., *Anat. Anz.*, **29** : 609, 1906.
53. ERDHEIM, J., Rachitis und Epithelkörperchen, Wien, Hölder, 1914.
54. EVANS, E. I., SZUREK, J., et KERN, R., *Am. J. Physiol.*, **117** : 405, 1936.
55. FABRINI, A., MAZZUOLI, G. P., ZUCCHELLI, G. P., et GIACOMELLI, F., *Folia endocrinologica*, **10** : 627, 1957.
56. FLORENTIN, P., *Rev. fr. endocr.*, **3** : 284, 1925.
57. FLORENTIN, P., *C. R. Soc. biol.*, **98** : 1133, 1928.
58. GARDNER, W. U., et PFEIFFER, C. A., *Phys. Rev.*, **23** : 139, 1943.
59. GERSH, I., et CATCHPOLE, H. R., *Am. J. Anat.*, **85** : 457, 1949.
60. GETZOWA, S., *Virchows Arch.*, **188** : 181, 1907.
61. GILMOUR, J. R., *J. Path. Bact.*, **48** : 187, 1939.
62. GILMOUR, J. R., et MARTIN, W., *J. Path.*, **44** : 431, 1937.
63. GLEY, E., *C. R. Soc. biol.*, **43** : 841, 1891.
64. GRANT, G. H. B., et GATES, F. L., *J. Gen. Physiol.*, **6** : 635, 1924.
65. GREENWALD, L., *Am. J. Physiol.*, **28** : 103, 1911.
66. HAM, A. W., et HAIST, R. E., *Nature*, **144** : 835, 1939.

67. HAM, A. W., LITTER, N., DRAKE, T. S. H., et ROBERTSON, E. C., *Clin. J. Path.*, **16** : 277, 1940.
68. HAMILTON, J. B., BUNCH, L. D., MESTLER, G. E., et IMAGAWA, R., *J. Clin. Endocr. Metab.*, **16** : 301, 1956.
69. HARRISON, H. E., et KLEIN, R., Metabolic interrelations, 5th conference. *Josiah Macy Jr. Foundation*, p. 333, 1955.
70. HARVIER, P., *Thèse méd.*, Paris, 1909.
71. HERTZ, C., et KRANES, A., *Endocrinology*, **18** : 350, 1934.
72. HOSKINS, H. M., *Endocrinology*, **8** : 777, 1924.
73. HOUSSAY, B. A., et SAMMARTINO, R., *C.R. Soc. biol.*, **114** : 729, 1933.
74. JAYLE, M. F., VALLIN, Y., et BRET, J., *Ann. endocrinology*, **10** : 268, 1949.
75. JACKSON, C. M., et PAN, M. T., *Endocrinology*, **16** : 146, 1932.
76. JOSEPH, N. R., ENGEL, M. B., et CATCHPOLE, H. R., *Biochimica Biophysica Acta*, **8** : 575, 1952.
77. JUHN, M., et MITCHELL, J. B., *Am. J. Physiol.*, **88** : 177, 1929.
78. KEMP, T., et MARK, L., *Acta path. microbiol. scand.*, **14** : 197, 1937.
79. KLOTZ, H. P., et BARBIER, P., *Ann. endocr.* **8** : 57, 1947.
80. KOCHAKIAN, C. D., *Am. J. Physiol.*, **152** : 257, 1948.
81. KOCHER, T., *Arch. Kl. Chir.*, **29** : 254, 1883.
82. KOHN, A., *Arch. Mikr. Anat.*, **44** : 366, 1895.
83. KOHN, A., *Arch. Mikr. Anat.*, **48** : 398, 1897.
84. KOSTER, S., *Pflufers Arch. ges. Physiol.*, **224** : 212, 1930.
85. KOSTER, S., et GEESINK, A., *Arch. neerl. physiol.*, **13** : 60, 1928.
86. KENNY, A. D., et MUNSON, P. L., *Endocrinology*, **64** : 523, 1959.
87. KURSTEINER, W., *Anat. Hefte*, **36** : 391, 1898.
88. LAFONTAINE, A., *Ann. endocrinology*, **6** : 218, 1945.
89. LAMERS, LEVY-SOLAL et MERLETTI, cité par LEJEUNE (90).
90. LEJEUNE, F., *Thèse méd.*, Paris, 1934.
91. LEVER, J. D., *J. endocr.*, **17** : 210, 1958.
92. LEVIN et SMITHS, *Endocrinology*, **22** : 315, 1938.
93. LEVINE, M., *Anat. Record*, **39** : 293, 1928.
94. LEWIS, J. T., et GERSCHAMN, R., *C. R. Soc. biol.*, **103** : 1281, 1930.
95. LI, C. H., GESCHWIND, I., et EVANS H. M., *Endocrinology*, **44** : 67, 1949.
96. LICHTWITZ, A., et CLÉMENT, D., *Sem. Hôp. Paris*, **31** : 383, 554 et 718, 1955.
97. LIÉGEOIS, F., et DERIVAUZ, J., *C. R. Soc. biol*, **143** : 128, 1949.
98. LIÈVRE, J. A., *Thèse méd.*, Paris, 1932.
99. LIVON, C., et PEYRON, *C. R. Soc. biol.*, **71** : 49, 1911.
100. LOMBARD, C., DE BOISSEZON, P., et PIERRE, M., *Ann. Anat. Path.*, **16** : 382, 1939.
101. LUCE, E. M., *J. Path. Bact.*, **26** : 200, 1923.
102. LUCKHARDT et BLUMENSTOCK, *Am. J. Physiol.*, **63** : 409, 1923.
103. MACCALLUM, W. G., et VŒGTLIN, C., *J. Exp. Med.*, **11** : 119, 1909.
104. MACKEVICAITE, LASIENE, J., *Acta Med. Fac. Vytaiti Magni U.*, **3** : 1936.
105. MADEIRA, A. C., Glandulas paratiroideias dos mamiferos, Lisboa, 1945.
106. MANZI, *Boll. Soc. It. biol., sp.*, **7** : 642, 1932.
107. MARANÓN, G., RICHET, C., PERGOLA, A., et LESUEUR, G., *Ann. endocr.*, **1** : 142, 1939.
108. MARINE, D., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **11** : 117, 193.
109. MARLOW et KOCH, *Endocrinology*, **21** : 72, 1937.
110. MASSAGLIA, A., *Arch. It. Biol.*, **50** : 367, 1908.
111. MASSAGLIA, A., *Gaz. Osp. Clin.*, **32** : 422, 1911.

112. MASSAGLIA, A., et SPARAPANI, *Gaz. Osp. Clin.*, **28** : 69, 1907.
113. MATHIEU, F., *C. R. Soc. biol.*, **113** : 903, 1933.
114. MATHIEU, F., *C. R. Soc. biol.*, **114** : 164, 1933.
115. MATHIEU, F., *Arch. int. physiol.*, **38** : 365, 1934.
116. MATHIEU, F., *C. R. Soc. biol.*, **134** : 855, 1937.
117. MATHIEU F., *Ass. fr. av. sc.*, **63** : 687, 1941.
118. MIRVISH et BOSMAN, *Quart. J. Exp. Physiol.*, **18** : 11, 1928.
119. MOREL, L., Les parathyroïdes, *Hermann*, Paris, 1912.
120. MOREL, L., et RATHERY, F., *C. R. Soc biol.*, **72** : 590, 1912.
121. MORGAN, J. R. E., *Arch. Path.*, **21** : 10, 1936.
122. MUNSON, P. L., *Ann. New York Acad. Sc.*, **60** : 776, 1955.
123. NATHANSON, J. T., BRUES, A. M., et RAWSON, R. W., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **43** : 737, 1940.
124. NICHOLSON, T. F., *Can. J. Biochem. Physiol.*, **37** : 113, 1959.
125. OBERLING, C., et GUÉRIN, M., *C. R. Ass. Anat.*, **28** : 489, 1933.
126. OPER, L., et THALE, T., *Am. J. Physiol.*, **139** : 406, 1943.
127. OVERHOLSER, M. D., *Anat. Record*, **41** : 303, 1929.
128. RAPPENHEIMER, A. M., et WILENS, S., *Am. J. Path.*, **11** : 72, 1935.
129. PARHON, C. I., et BRIESE, M., *C. R. Soc. biol.*, **109** : 241, 1932.
130. PARHON, C. I., COBAN, S., et FASTLICH, G., *C. R. Soc biol.*, **112** : 1441, 1933.
131. PARHON, C. I., et DEREVICI, H., *C. R. Soc. biol.*, **104** : 441, 1930.
132. PARHON, C. I., et TROFIMOV, E., *C. R. Soc. biol.*, **114** : 65, 1933.
133. PATT, H. M., et LUCKHARDT, A. B., *Endocrinology*, **31** : 384, 1942.
134. PEPERE, A., Le ghiandole paratiroidee, Torino, 1906.
135. PEPERE, A., *Arch. It. Biol.*, **48** : 67, 1907.
136. PETERSEN, *Virchows Arch.*, **174** : 413, 1903.
137. PIERRE, M., DE BOISSEZON, P., et LOMBARD, C., *C. R. Soc. biol.*, **130** : 341, 1939.
138. PUGLIESE, R., *Arch. Ital. Anat. Embr.*, **28** : 475, 1931.
139. RABL, H., *Arch. Mikr. Anat.*, **82** : 79, 1913.
140. REIFENSTEIN, E. C., et ALBRIGHT, F., *J. Clin. Invest.*, **26** : 24, 1947.
141. REISS et MARK, *Endokr.*, **1** : 181, 1928.
142. RIDDLE, O., RAUCH, V. M., et SMITH, G. C., *Endocrinology*, **36** : 41, 1945.
143. RIDDLE, O., et REINART, W. H., *Am. J. Physiol.*, **76** : 660, 1926.
144. RITTER, C., *Frank. Z. Path.*, **24** : 137, 1921.
145. ROBERTIS, E. de, *Anat. Rec.*, **78** : 473, 1940.
146. ROSOF, J. A., *J. Exp. Zool.*, **68** : 121, 1934.
147. ROUSSY, G., *J. diéd. français*, **6** : 11, 1912.
148. RUCART, G., *C. R. Soc. biol.*, **141** : 253, 1947.
149. RUCART, G., *Thèse méd.*, Paris, 1947.
150. RUCART, G., *Arch. Anat. Micr.*, **38** : 1, 1949.
151. SANDRITTER, W., FEDERLIN, K., et GERATZ, D., *Frankf. zeitsch. Pathol.*, **66** : 290, 1955.
152. SANDSTRÖM, I., Upsala läkeförrenings förhandlingar, (15 mars) 1880.
153. SEITZ, L., *Arch. Gynäk.*, **89** : 53, 1909.
154. SÉLYÉ, H., *Arch. Path. Path.*, **34** : 625, 1942.
155. SHIRE, *South Afr. J. Med. Sc.*, **7** : 8, 1942.
156. SILVESTRI, T., *Il policlinico.*, **17** : 1571, 1910.
157. SINCLAIR, J. G., *Anat. Record.*, **80** : 479, 1941.
158. SOLI, *Gazz. Med. Sicil.*, **97** : 103, 1913.
159. SOROUR, M., *Beitr. Path. Anat.*, **71** : 467, 1923.

160. SMITH, P. E., *Am. Anat. Memoirs*, **11** : 97, 1920.
161. SMITH, P.E., *J. A. M. A.*, **88** : 158, 1927.
162. STEWART, G. S., et BOWEN, H. F., *Endocrinology*, **51** : 80, 1952.
163. STŒRK, H. C., et CARNES, W. H., *J. Nutrition*, **29** : 43, 1945.
164. STORTEBECKER, *Acta path. micr. Scand., Suppl.*, **41** : 1939.
165. THOMPSON, K. W., et CUSHING, H., *Proc. Roy. Soc. London, B* **115** : 88, 1934.
166. TISSIÈRES, A., *Acta Anat.*, **5** : 224, 1948.
167. TORNBLOM, N., *Acta Endocr.*, **2** : suppl. 4, 1949.
168. VASSALE, G., *Münchn med. Wochenschr.*, **53** : 1644, 1906.
169. VERNETTI, L., *Ormoni*, **1** : 737, 1939.
170. VERSTRÆTEN et VANDERLINDEN, *Ann. Soc. Med. Gand.*, 1897.
171. WELSH, D. A., *J. Anat. and Physiol.*, **32** : 292, 1898.
172. WERNLY, M., et BERDJIS-CHAMSI, C., *Helv. Med. Acta*, **13** : suppl., 1946.
173. WARREN, S., et MORGAN, J. R. E., *Arch. Path.*, **20** : 823, 1935.
174. WHITE, W. E., *Proc. Roy. Soc. London, Ser. B*, **114** : 64, 1933-1934.
175. WILLIAMS et WATSON, *Endocrinology*, **29** : 258, 1941.
176. WINIWARTER, H. de, *C. R. Soc. biol.*, **95** : 1145, 1926.
177. WINIWARTER, H. de, *C. R. Ass. anat.*, **21** : 576, 1926.
178. WINIWARTER, H. de, *C. R. Soc. biol.* **104** : 118, 1930.
179. WINIWARTER, H. de, *C. R. Ass. anat.*, **27** : 579, 1932.
180. ZAJACZEK, S., et KAMINSKI, Z., *C. R. Soc. biol.*, **151** : 1104, 1947.
181. ZANFROGNINI, *Boll. R. Acad. Med.*, 1905.

ANALYSES

G. RIEUNAU. **Accidents de la consolidation des fractures.** *Encycl. méd.-chir.*, Os-articulations, 14009 A^{10}, A^{30} (2-1960), 14 pages, 19 figures.

On ne saurait parler d'accident de la consolidation sans définir tout d'abord les caractères de la consolidation normale des fractures.

Sans reprendre la physiopathologie du tissu osseux (traitée d'ailleurs dans un autre fascicule), l'auteur met l'accent sur les conditions qui entravent le processus normal. Il envisage successivement :

— les circonstances défavorables à la consolidation ;
— les aspects cliniques et radiologiques ;
— les aspects anatomo-pathologiques ;
— les thérapeutiques modernes.

Cette étude particulièrement soignée comporte en plus de nombreuses références bibliographiques.

H. BEZES et H. CHARLEUX. **Mycoses osseuses.** Arthrites mycosiques et parasitaires. *Encycl. méd.-chir.*, Os-Articulations, 14020 A^{10}, 14110 E^{10} (2-1960), 10 pages, 7 figures.

Malgré la rareté des mycoses osseuses en Europe, il est nécessaire de penser à l'étiologie mycosique devant des lésions osseuses traînantes, ne « cadrant » pas avec les manifestations cliniques, radiologiques et évolutives habituellement rencontrées.

Si, pour la plupart, l'aspect clinique revêt une allure généralisée aiguë et septicémique, et si le diagnostic n'est possible qu'avec le concours du laboratoire, il n'en est pas ainsi pour une forme qui, aujourd'hui, domine la scène par sa fréquence et son caractère devenu essentiellement

chirurgical : les mycoses osseuses par mycétomes. C'est donc à elles que sera consacré l'essentiel de ce fascicule.

La deuxième partie est consacrée aux mycoses pour lesquelles l'atteinte osseuse n'est bien souvent ici qu'un épiphénomène, au terme d'une longue histoire pulmonaire, cérébrale ou cutanée, qui intéresse surtout les phtisiologues, les dermatologistes et les neurologues : actinomycose, histoplasmose, sporotrichose, cryptococcose, blastomycose et coccidioïdomycose.

M. ALBEAUX-FERNET et J.-D. ROMANI. **Anatomie, histologie et physiologie de l'hypophyse.** *Encycl. méd.-chir.*, Glandes endocrines, 10017 A^{10}, C^{10} (4-1960), 14 pages, 13 figures.

Le rôle exact de l'hypophyse dans le fonctionnement endocrinien s'est peu à peu dégagé d'un ensemble de notions physio-pathologiques dont la connaissance est indispensable pour comprendre la clinique et la thérapeutique des maladies hypophysaires.

Après le rappel des notions de base concernant l'anatomie et l'histologie de l'hypophyse, M. Albeaux-Fernet présente une étude très précise de la physiologie hypophysaire qui a permis, à l'heure actuelle, de fixer un certain nombre de données fondamentales. Les expériences classiques d'hypophysectomie et d'injection d'extraits hypophysaires ont démontré que l'hypophyse exerce des effets somatiques, des effets sexuels et des effets métaboliques. Le problème se complique cependant du fait de la multiplicité et de la spécificité des hormones hypophysaires. L'étude de M. Albeaux-Fernet apporte au lecteur l'exposé le plus clair et le plus moderne de ces questions.

M. ALBEAUX-FERNET. **Acromégalie.** *Encycl. méd.-chir.*, Glandes endocrines, 10018 A^{10} (4-1960), 8 pages, 10 figures.

Individualisée par Pierre Marie dans deux mémoires célèbres de 1886, l'acromégalie se distingue par des modifications dystrophiques très caractéristiques. Pour l'endrocrinologiste, le problème n'est pas dans le diagnostic, mais dans la conduite à tenir vis-à-vis de cette monstruosité. Il est indispensable, en effet :

— d'une part, d'affirmer son existence ;

— d'autre part, d'en rechercher le retentissement sur les fonctions endocriniennes ;

— enfin, d'en fixer la thérapeutique, chirurgicale ou non.

Tous ces points sont exposés avec la plus grande clarté par M. Albeaux-Fernet dans un fascicule qu'illustre une belle série de figures très évocatrices.

J. TRÉMOLIÈRES et R. DERACHE. **Métabolisme des lipides.** *Encycl. méd.-chir.*, Glandes endocrines, 10503 F^{10} (4-1960), 6 pages.

Chimiquement très différents, les lipides ont une parenté physique (leur solubilité dans les solvants organiques) qui leur confère une unité physiologique. Sources très énergétiques dans la matière vivante, ce sont, en outre, des éléments plastiques entrant dans la constitution des membranes cellulaires.

Leur intérêt actuel en pathologie est considérable :

— rôle des acides gras dans l'artério-sclérose et l'hypercholestérolémie ; de certains phospholipides dans les thromboses vasculaires ; de certaines stéatoses dans la production de sclérose, voire de cancer, etc.

C'est dire toute l'importance de ce fascicule consacré au métabolisme des lipides, à leur digestion, à leur répartition dans l'organisme et aux mécanismes hormonaux et neuro-endocriniens qui entrent en jeu dans ce métabolisme.

Cette étude extrêmement riche et précise, tant du point de vue chimique que physiologique et expérimental, est présentée dans un esprit très didactique et illustrée de nombreux schémas.

M. AUBRY et P. PIALOUX. **Examen vestibulaire.** *Encycl. méd.-chir.*, Oto-rhino-laryngologie, 20040 A^{10}, A^{80} (3-1960), 16 pages, 16 figures.

Après avoir exposé quelques données de physiologie inséparables de la compréhension de l'examen labyrinthique, les auteurs étudient successivement : les signes vestibulaires spontanés, puis les signes provoqués. Parmi ceux-ci, une place à part a été faite aux méthodes d'investigation nouvelles, cupulométrie et surtout nystagmographie. Un exposé des méthodes d'examen des macules termine cette étude. Une schématisation d'ensemble des résultats de l'examen vestibulaire et des possibilités diagnostiques, forment à la fois la conclusion de cet exposé et un excellent mémento clinique, qu'appréciera le médecin.

C. FRILEUX. **Emploi des anticoagulants en chirurgie générale.** *Encycl. méd.-chir.*, Pathologie chir. génér., 15025 E^{10} (3-1960), 6 pages, 5 figures.

La découverte des anticoagulants constitue un des plus grands progrès de ce siècle. Ils sont de plus en plus utilisés. Mais trop d'échecs ou d'accidents sont encore observés, dus en grande partie à des indications erronées, une incompréhension du mode d'action des diverses drogues, une ignorance des limites de leur action ou à une mauvaise interprétation

des délicats tests de coagulation qui permettent de contrôler leur action. Il faut savoir également que tel médicament diminue la sensibilité au traitement anticoagulant alors que tel autre l'augmente, et en tenir compte. Autant de points qui sont développés et étudiés dans ce nouveau fascicule.

Est précisée de façon plus particulière leur utilisation dans :

— la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique ;

— la prophylaxie des embolies et des thromboses artérielles ;

— le traitement curatif des accidents vasculaires ;

— la chirurgie chez des sujets maintenus en hypocoagulabilité.

R. VILAIN. **Nécroses cutanées non traumatiques (escarres de décubitus, escarres sous plâtre et nécroses d'origine médicamenteuse).** *Encycl. méd.-chir.*, Pathologie chir. générale, 15068 B^{10} (3-1960) 8 pages, 20 figures.

Voici un nouveau fascicule dont le titre suffit à lui seul à susciter l'intérêt du médecin. Quel est le clinicien qui ne se heurte pas à ces nécroses cutanées ?

L'escarre peut être évitée ; pour cela elle réclame la collaboration journalière, vigilante et parfaitement renseignée du médecin, de l'infirmière et du kinésithérapeute. A la prophylaxie est consacrée la plus grande partie de cette étude : l'escarre peut, et doit devenir une lésion historique.

Plus succinctement, sans être moins précis, l'auteur expose le traitement de l'escarre déclarée et des nécroses cutanées, d'origine médicamenteuse.

Ce fascicule comporte de nombreuses figures qui en renforcent encore la valeur.

P. MOUNIER-KUHN et J. GAILLARD. **Otites moyennes aiguës et catarrhe tubaire.** *Encycl. méd.-chir.*, Oto-rhino-laryngologie, 20085 A^{10}, A^{80} (3-1960), 17 pages, 3 figures.

Otites moyennes aiguës et catarrhe tubaire sont de constatation quotidienne pour l'otologiste, le pédiatre et le médecin généraliste.

Les otites classiques et l'étude minutieuse de la séméiologie suppurée de l'oreille restent à la base de la question ; mais des aspects nouveaux résultant d'une multitude de facteurs ont nécessité une refonte complète de ce problème. Citons : l'évolution des germes, le rôle des virus, la fréquences de circonstances étiologiques particulières : les barotraumatismes pour ne citer que ceux-là ; les aspects nouveaux cliniques et pronostiques

dus essentiellement aux thérapeutiques modernes. Autant de facteurs dont il est largement tenu compte dans cette très intéressante et complète étude.

J. BOURDOURESQUES ET J. PELLEGRIN. **Œdèmes cérébraux.**

Encycl. méd.-chirur., Neurologie, 17046 M[10] (1-1960), 4 pages.

Depuis l'ère neuro-chirurgicale, l'étude de l'œdème cérébral s'est enrichie d'éléments nouveaux et précieux. Clovis Vincent et Lebeau ont précisé son rôle dans la symptomatologie et l'évolution des tumeurs du cerveau ; Alajouanine et ses collaborateurs se sont attachés à la description des lésions anatomiques qu'il entraîne ; Milliez a étudié ses rapports avec l'hypertension artérielle ; Brégeat a défini les quatre stades de l'évolution du syndrome ophtalmoscopique dû à l'œdème et le syndrome fonctionnel qu'il entraîne ; enfin, Petit-Dutaillis a montré les rapports du métabolisme de l'eau et des traumatismes crâniens.

En tenant compte de toutes ces données, on peut juger de l'ampleur du sujet traité dans ce nouveau fascicule de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale.*

Les auteurs envisagent successivement l'étude anatomique, la description clinique, les formes étiologiques (traumatiques, tumorales, vasculaires, infectieuses et toxiques) et le traitement des œdèmes cérébraux.

Le lecteur appréciera cet exposé particulièrement clair, précis et didactique.

P. VERNANT et P. GODEAU. **Pathologie de l'artère pulmonaire.**

Encycl. méd.-chir., Cœur-Vaisseaux, 11312 A[10] (2-1960).

Il a fallu l'intervention de la radiologie, de l'électrocardiographie et surtout de l'exploration hémodynamique pour que naisse une séméiologie de la petite circulation et que commencent à s'individualiser un certain nombre de syndromes anatomo-cliniques.

Selon le niveau où s'exerce le processus, on peut grouper la pathologie de l'artère pulmonaire sous trois rubriques :

1. La pathologie artériolaire, représentée essentiellement par le syndrome d'hypertension pulmonaire primitive ;

2. La pathologie des grosses branches de l'artère pulmonaire qui groupe les hypoplasies et aplasies associées ou non à une cardiopathie congénitale, et les anévrysmes ;

3. La pathologie orificielle, comprenant les insuffisances pulmonaires organiques ou fonctionnelles et les rétrécissements acquis de l'artère pulmonaire. Parmi ceux-ci, le rétrécissement associé aux tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle retient l'attention. La sérotonine sécrétée par

la tumeur joue un rôle dans sa genèse et son dosage permet d'en confirmer le diagnostic.

Le lecteur trouvera dans ce fascicule des notions séméiologiques précises sur ces syndromes rares et jusqu'alors mal connus.

P. GÉRARD-MARCHANT. **Tuberculose ostéo-articulaire.** *Encycl. méd.-chir.*, Os-articulations, 14210 A^{10} (2-1960), 12 pages.

Cette série de fascicules, consacrés à la tuberculose ostéo-articulaire, illustre parfaitement la nouvelle tendance de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*.

Au lieu de fragmenter l'étude de la tuberculose ostéo-articulaire, comme il est classique de le faire, selon une topographie régionale, nous avons regroupé tous les fascicules qui lui étaient consacrés, évitant ainsi des répétitions et des redites. P. Gérard-Marchant a écrit tout cet ensemble, dont voici la première partie.

Un chapitre de généralités rassemble l'étude de tous les caractères anatomiques, celle des signes cliniques et radiologiques, celle des indications thérapeutiques actuelles, communs à toutes les formes.

La seconde partie sera consacrée aux différentes localisations.

L'Encyclopédie *médico-chirurgicale* permet ainsi de concilier l'intérêt d'une monographie à la valeur d'un traité.

LIVRES REÇUS

Névrose, perversion et santé de l'âme humaine. Docteur A. STOCKER. *Nouvelles éditions latines*, Paris, 1960.

Exposés d'anesthésiologie. P. HUGUENARD et P. JAQUENOUD. *Masson et Cie*, Paris, 1960. (1re série).

Exposés d'anesthésiologie. P. HUGUENARD et P. JAQUENOUD. (Deuxième série). *Masson & Cie*, Paris, 1960.

Morphologie et physiologie du système nerveux. Professeur Paul GLEES. *G. Doin & Cie*, Paris, 1960.

Neuroradiologie. Radio — Anatomie normale et pathologique du crâne. A. WACKENHEIM. *G. Doin & Cie*, Paris, 1960.

Formulaire pratique de thérapeutique et de pharmacologie. M. LŒPER et J. LESURE. *G. Doin & Cie*, Paris, 1960.

Oto-rhino-laryngologie. Georges PORTMANN. *G. Doin & Cie*, Paris, 1960.

Traitement des cancers. Épithéliomas, leucémies, sarcomes. Bibliothèque de thérapeutique médicale. Directeur : professeur Raymond TURPIN. *G. Doin & Cie*, Paris, 1960.

Nouvelle pratique chirurgicale illustrée. Fascicule XV. Jean QUÉMU. *G. Doin & Cie*, Paris, 1960.

Oxygénothérapie. Léon BINET et Madeleine BOCHET. *Masson & Cie*, Paris, 1960.

REVUE DES LIVRES

The pharmacogical basis of therapeutics, par Louis S. GOODMAN et Alfred GILMAN. Un volume de 1 831 pages avec 89 figures. Relié $17.50. Deuxième édition, *The MacMillan Company*, New-York.

Les progrès extraordinaires qui ont marqué l'évolution de la pharmacopée au cours des derniers quinze ans sont tous enregistrés dans la nouvelle édition du volume de Louis S. Goodman et Alfred Gilman. Est-il besoin de rappeler les progrès immenses effectués par la thérapeutique sitôt qu'elle put disposer de ces médicaments miracles que l'on nomme les antibiotiques? Distinguant entre les formules dont la validité est définitivement établie et les théories aux assises encore insuffisantes, les deux auteurs exposent avec clarté l'apport de la chimie à la médecine et illustrent bien l'évolution de la pharmacopée sous cet angle. Ils font le point des connaissances actuelles sur les hormones, de leur influence et des avantages qu'elles apportent à la thérapeutique. Ce manuel a donc pour objet l'étude des produits et des préparations utilisés en thérapeutique. Les auteurs s'emploient principalement à définir l'efficacité et le mode d'action du produit, à étudier ses rapports avec telle ou telle maladie, à préciser l'action des produits sur les organes malades et sur l'équilibre biologique du milieu dans lequel opèrent les drogues et médicaments. Ils se préoccupent en outre d'exposer les conditions d'emploi et les modes d'application des produits pharmaceutiques. Après une introduction, l'ouvrage s'ouvre sur deux chapitres consacrés au système nerveux et l'influence des sédatifs et des stimulants. Puis il poursuit en repassant toute la kyrielle des différents produits pharmaceutiques que la chimie et la biologie nous offrent. La dernière section est consacrée aux vitamines. Ce n'est pas un ouvrage de philosophie médicale. C'est un simple exposé technique des faits thérapeutiques. Il constitue un excellent manuel de référence. Un bon index favorise la recherche.

C.-M. B.

Culture and mental health, édité sous la direction de Marvin K. OPLER, *Brett-MacMillan, Ltd.*, New-York, 1959.

Chaque peuple ou mieux chaque société possède une conception particulière de la santé mentale. S'il faut remonter à Hippocrate pour retrouver les premières descriptions de la nature pathologique de la folie, il n'en reste pas moins que nos connaissances en ce domaine sont loin d'être fixées. Elles sont encore en pleine évolution et tout indique que les nouvelles découvertes donneront lieu à de nouvelles façons de voir dans ce domaine mystérieux.

M. Marvin K. Opler vient de publier chez Brett-Macmillan, Ltd., un intéressant ouvrage portant sur le développement de nos connaissances intellectuelles et la santé mentale. C'est l'œuvre d'un groupe de spécialistes qui étudient tour à tour la folie et les valeurs humaines chez les différents peuples. De nombreux collaborateurs ont fait une analyse sociologique des diverses notions que possédaient les peuples primitifs quant à la santé mentale.

Si peu développés qu'ils aient été à nos yeux, les Indiens de l'Amérique du nord avaient une conception philosophico-médicale de la folie et, par voie de conséquence, de la santé mentale. M. Opler a choisi comme collaborateurs des spécialistes particulièrement bien renseignés sur la situation de la santé mentale dans les différents pays et sur l'histoire et l'évolution des conceptions philosophico-sociales des peuples des cinq continents. Chose étonnante, cependant, si l'on étudie la bibliographie que chaque collaborateur a mise à la fin des articles, on constate que la variété des sources est très inférieure au nombre des sujets traités. En d'autres termes, ces spécialistes ne semblent connaître qu'une faible partie de la littérature socio-psychiatrique. Ce n'est guère scientifique que d'omettre ainsi les études faites en France, en Espagne, en Italie ou en Suède. Comment peut-on parler pertinemment des conceptions qu'entretenaient les Indiens de l'Amérique du nord à l'égard des affections psycho-pathologiques sans parcourir les *Relations des Jésuites* ou l'œuvre de Sagard.

Cette constatation que nous avons faite parce qu'il s'agit d'un sujet que nous croyons connaître, nous sommes tentés de l'étendre aux autres études qui composent *Culture and mental health.* Évidemment, le sujet est difficile. Dans maints pays, croyances, superstitions sorcellerie, lycanthropie, épidémies d'aliénations mentales, préjugés de toute nature contribuent à rendre la recherche historique particulièrement ardue. Quoiqu'il en soit, Opler et ses collaborateurs nous conduisent de l'Amérique du nord en Amérique du sud, des peuplades primitives des îles du Pacifique à celles de l'Asie et de l'Afrique. Néanmoins, on observera que les études portent surtout sur les contemporains et les observations faites de nos jours. C'est pourquoi il nous semble que l'on ne remonte pas suffisamment dans le passé des peuples étudiés. Toutefois, au point de vue contemporain, l'ouvrage contient une masse de documents. Ils sont étudiés avec soin. Les auteurs se gardent bien d'exprimer leur propre opinion. Pour la connaître, il faut scruter leur méthode et analyser la classification qu'ils font des faits psycho-pathologiques.

Comment dissocier chez les individus étudiés la volonté de l'action ? C'est la question que se pose Tanaka. Voilà en effet tout le problème, du moins aux yeux d'un profane. Il convient de lire ce livre non seulement à cause des renseignements qu'il contient, mais parce qu'il porte à réfléchir sur les conceptions morales, philosophiques et sociales des divers peuples. Il incite également à méditer sur le problème de la liberté et la responsabilité, sur les rapports du physique et du moral et sur la psychogénèse pure.

Charles-Marie BOISSONNAULT

Manuel de gastroscopie pratique, par A. d'OBLONSKY. Préface du docteur Raymond DUPUY. Un volume de 56 pages, avec 6 figures (16 × 24,5) : 950 fr. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI[e]).

Au cours des dernières années la gastroscopie a pris de plus en plus d'importance dans l'examen gastro-entérologique. Elle a tendance à devenir un examen standard devant le moindre doute radiologique. Cette tendance ne fera que s'accentuer ; car si la clinique est primordiale pour analyser un syndrome de la pathologie gastrique, si la radiologie révèle en général toute anomalie des courbures du pylore, du cardia, seule la gastroscopie peut examiner de façon satisfaisante les faces gastriques et garantir leur intégrité.

La méthode est ambulatoire, de courte durée, et ne nécessite pas l'hospitalisation du malade. D'où son intérêt capital au point de vue pratique et social.

C'est un guide essentiellement pratique que l'auteur présente, une « prise de connaissance » du procédé, de sa technique, de ses quelques difficultés et des moyens de les surmonter.

Les œdèmes — *Physiologie et traitement de la rétention de sel et d'eau*, par Jean FABRE, privat-docent à la Faculté de médecine de Genève. Préface du professeur R. S. MACH. Un volume de 344 pages, avec 46 figures (17 × 25,3) : 55.00 nf. *Masson & Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI[e]).

Les œdèmes posent des problèmes qui n'intéressent pas seulement le spécialiste des reins et des électrolytes, mais tout médecin, qu'il soit cardiologue, obstétricien, endocrinologue ou diététicien. Il s'agit d'un domaine où les conceptions classiques sont en pleine évolution, certains faits ne permettant plus d'envisager la genèse des œdèmes des cardiaques, des sujets sous-alimentés, des cirrhotiques ou des néphritiques comme on le faisait il y a dix ou vingt ans encore.

En analysant l'intervention des forces hémodynamiques, des hormones et des fonctions rénales, l'auteur a su mettre à la portée de chacun la physiopathologie souvent complexe des diverses formes de rétention hydrosaline. Il apporte une étude critique des données fournies par les récents procédés d'investigation clinique, appuyée de nombreuses expériences et observations originales. C'est ainsi qu'on trouvera dans ces pages une synthèse des connaissances actuelles sur l'aldostérone, dont on sait depuis peu le rôle capital dans la régulation des échanges salins.

Une première partie est un clair rappel des données les plus récentes sur le métabolisme du sel et de l'eau : répartition et échanges de l'eau et des électrolytes dans l'organisme, régulation hormonale et rénale du capital salin, maintien du volume des milieux liquidiens.

La deuxième partie est consacrée à l'analyse des mécanismes générateurs d'œdèmes et de leur intervention dans les affections cardiaques, rénales, hépatiques ou endocriniennes, au cours de la grossesse, dans les états de carence en protides, en potassium ou en vitamine B_1, sous l'action de certains médicaments, dans les états inflammatoires ou allergiques et dans les maladies des veines ou des vaisseaux lymphatiques.

Une troisième partie envisage le traitement des œdèmes, en particulier l'emploi et le mode d'action des nouveaux diurétiques et des stéroïdes surrénaliens, les mesures diététiques et les désordres électrolytiques que provoquent parfois des thérapeutiques intempestives.

Notions de radiobiologie, par Henry ROUX, professeur à la Faculté de médecine de Marseille. Un volume de 176 pages, avec 38 figures (17 × 22,3) : 25,00 nf. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e).

Comme il est de règle pour toute discipline d'apparition récente, les connaissances qui s'accumulent dans ce nouveau domaine demeurent longtemps l'apanage des seuls spécialistes. Cette règle est encore plus stricte lorsque la discipline trop jeune encore pour s'être définitivement individualisée est tributaire d'autres disciplines : la physique, la chimie, la biologie. Langage, méthodes, unités, expression des résultats ne sont pas encore unifiés et l'ensemble de la discipline apparaît quelque peu disparate à l'étudiant qui ne possède pas toujours simultanément les connaissances suffisantes de physique, chimie et biologie nécessaires.

Cet ouvrage a précisément pour but de rendre accessible à l'étudiant l'abord de la discipline radiobiologique. L'auteur ne pouvait évidemment le faire qu'en schématisant tout d'abord les notions de physique, de chimie et de biologie sur lesquelles repose l'édifice de la radiologie ; qu'en les réunissant ensuite dans le même ouvrage ; qu'en essayant enfin de dégager le plus simplement possible les liens qui relient ces notions, qu'elles appartiennent à la physique, à la chimie ou à la biologie.

Cet ouvrage s'adresse essentiellement aux candidats au certificat d'études spéciales d'électro-radiologie. Il s'adresse également à tout

radiologue soucieux de suivre l'évolution d'une partie de sa spécialité. Il s'adresse d'ailleurs d'une manière plus générale à tout médecin ou biologiste qui désire acquérir des connaissances élémentaires sur la radiobiologie, qui désire connaître et situer le risque d'une exposition aux radiations ionisantes, dont les applications s'étendent chaque jour, en particulier dans le domaine du diagnostic et de la thérapeutique. Il s'adresse enfin à l'étudiant en médecine désireux d'étendre ses connaissances au-delà du programme de physique dans une voie qui prend chaque jour plus d'importance.

La fatigue — *Physiologie - Psychologie et médecine sociale*, par Pierre BUGARD, docteur en médecine, docteur ès sciences, chef du laboratoire adjoint du Centre d'endocrinologie de l'Hôpital Laënnec, expert auprès de la division des problèmes du travail de la Communauté européenne du charbon et de l'acier. Un volume de 308 pages, avec 33 figures (16 × 24,5) : 32 nf. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^{e}).

La fatigue prend dans la vie actuelle une importance majeure qui commande une étude d'ensemble du problème : son domaine s'étend de la physiologie à la psychologie et à la médecine sociale. L'activité musculaire dans le sport, mais plus encore dans le travail à l'intérieur des entreprises industrielles, commerciales et administratives, dans l'aviation, dans les formes modernes de combat, est génératrice d'une fatigue où dominent les phénomènes nerveux : ce facteur limitatif de l'activité humaine demande une appréciation quantitative et conduit à des mesures individuelles et collectives de prévention, d'organisation du travail et du repos d'une extrême importance pratique. D'autre part, la médecine s'oriente vers la détection de la maladie à son stade préclinique : la fatigue, syndrome non-spécifique réactionnel qui apparaît en réponse aux agressions physiques et nerveuses de la vie moderne, est le prélude à la maladie et constitue un nouveau chapitre de pathologie générale.

L'ouvrage du docteur Bugard, d'une particulière actualité, se fonde sur l'étude d'une abondante littérature récente, mais aussi sur des expériences personnelles portant sur la pathologie du bruit, sur la psychologie et l'endocrinologie de la fatigue.

La psychologie de la fatigue a donné lieu, notamment dans les pays anglo-saxons, à des études expérimentales portant sur l'individu et sur le groupe de travail : la méthode des tests individuels, la sociométrie, l'étude de la psychopathologie collective conduisent alors à des observations pénétrantes sur l'absentéisme, les grèves et d'autres réactions collectives mal adaptées qui touchent au problème de la fatigue.

Le système nerveux autonome est abordé grâce à des méthodes de mesure de la résistance circulatoire, ou aux dosages des médiateurs

(catécholamines) qui permettent d'envisager une appréciation quantitative de la tension émotionnelle dans plusieurs activités humaines.

Un important chapitre est consacré à l'endocrinologie de la fatigue, et notamment à l'intervention du cortex surrénal aux divers stades d'adaptation ou d'épuisement.

Il existe une Clinique de la fatigue qui est passée en revue dans tous ses détails, en insistant à la fois sur l'unité du syndrome sur les plans psychologique, autonomique, endocrinien et métabolique, mais aussi sur l'infinie variété des formes évolutives et étiologiques : la fatigue chez le sportif, dans l'industrie, chez le dirigeant, le combattant, l'aviateur ; la fatigue due à la chaleur, l'asthénie tardive des déportés, les étaits hypométaboliques, l'asthénie neuro-circulatoire, la sénescence.

Toutes ces formes demandent un diagnostic positif et différentiel très rigoureux. L'auteur sépare le physiologique du pathologique, rappelle les tests qui ont été proposés dans la fatigue, et insiste sur quelques méthodes valables telles que l'analyse physiologique du mouvement volontaire, l'électrocardiographie, l'excitabilité neuromusculaire et la chronaxie, la réaction de Donaggio, l'uropepsine ; ces méthodes sont recoupées par les dosages hormonaux et métaboliques.

Le traitement de la fatigue est, pour finir, envisagé en fonction des données les plus récentes : prévention et organisation du travail, psychothérapie et méthodes de relaxation, médicaments psychotoniques, sédatifs et tranquillisants, ATP et nucléotides voisins, agents du métabolisme intermédiaire, thérapeutique hormonale.

Dans un volume limité, cet ouvrage de synthèse porte sur un domaine étendu. Mais il conserve malgré son originalité, un caractère avant tout pratique et utile. Une abondante bibliographie complète chaque chapitre et donne les références essentielles des multiples aspects envisagés.

CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

Le professeur André Paulin, chevalier de la Légion d'honneur

Le professeur André Paulin, qui a occupé, de 1926 à 1933, la chaire de Chimie clinique à la Faculté de médecine de l'université Laval, a été fait chevalier de la Légion d'honneur par le gouvernement français, au titre de la Santé publique.

La croix lui a été remise par M. Pierre Piganiol, délégué général à la Recherche scientifique en France, au cours d'une cérémonie intime qui s'est déroulée dans les salons des Laboratoires Roussel, à Paris, en présence de M. Jean-Claude Roussel, président-directeur général.

Le professeur André Paulin a travaillé à la recherche, en France, à l'Institut Pasteur et à la Fondation Curie. Il dirige actuellement le département de la documentation scientifique des laboratoires français de chimio-thérapie.

Service d'orientation des étudiants étrangers à Paris

L'université de Paris annonce la création d'un Service d'orientation des étudiants étrangers.

Pour toutes informations universitaires, l'organisation d'études, conseils pédagogiques, examens pour les étudiants étrangers, renseignements administratifs, etc.), s'adresser à la Sorbonne, 18, rue de la Sorbonne, bureau n° 18, de 9 à 12 heures et de 14 à 17 heures ou écrire à l'adresse suivante : Service d'orientation pédagogique des étudiants étrangers, Rectorat de Paris, Sorbonne, Paris.

Octrois de la *Canadian Life Insurance Officers Association*

La *Canadian Life Insurance Officers Association* vient d'accorder des octrois à treize chercheurs engagés dans des travaux de recherche en médecine. La somme totale des octrois distribués dans onze Facultés de médecine du Canada s'élève à $67 000, et les octrois individuels varient de $3 500. à $6 000. Cinq de ces octrois sont des renouvellements d'octrois antérieurs et huit sont accordés pour de nouveaux projets de recherche.

Parmi les boursiers de cette année on relève le nom du docteur Jean-Marie Loiselle, de l'université Laval, dont l'octroi a été renouvelé pour ses recherches pour la protection contre les radiations, celui du docteur J.-R. Ducharme, de l'université de Montréal pour ses travaux sur le fonctionnement de la corticosurrénale des nouveau-nés et des enfants et une étude sur l'excrétion des stéroïdes, et celui du docteur Paul de Bellefeuille pour une étude critique de la mortalité périnatale.

Un don de la maison *Eli, Lilly & Company*

La maison *Eli, Lilly & Company*, d'Indianapolis, vient d'offrir à la Faculté de médecine de l'université Laval une série de trente-cinq diapositifs relatifs à la virologie et aux progrès qui se sont faits dans cette discipline en ces dernières années. Au moment où nos connaissances touchant les ultramicrobes ou virus se développent d'une façon de plus en plus considérable, il convient de posséder les illustrations les plus nouvelles de ces agents.

Cours postgradué sur le diagnostic et le traitement des maladies du cœur et des poumons

Le douzième cours postgradué annuel sur le diagnostic et le traitement des maladies du cœur et des poumons, organisé par l'*American College of Chest Physician*, sera tenu à l'hôtel Park Sheraton, New-York, du 14 au 18 novembre 1960. Le cours sera sous la présidence conjointe du docteur Edgar Mayer, professeur de médecine clinique du *New York University Postgraduate Medical Center*, du docteur Alfred S. Dooneief, chargé de cours en médecine à la Faculté de médecine de l'université Columbia et du docteur Emil A. Nacleirio, directeur des Services de

chirurgie thoracique, des hôpitaux Harlem et Columbus, de New-York. Le cours durera cinq jours et les frais d'inscription sont de $100.00, y compris les déjeuners. Pour information additionnelle s'adresser au EXECUTIVE DIRECTOR, *American College of Chest physicians*, 112 East Chesnut Street, Chicago 11, Illinois.

Colloque international sur le système extrapyramidal et les neuroleptiques

---

Un colloque international organisé par le département de psychiatrie de l'université de Montréal sera tenu à l'université de Montréal les 17, 18 et 19 novembre 1960. Aucune invitation spéciale n'est envoyée car tous ceux que le sujet intéresse pourront assister à ce colloque.

Jeudi, le 17 novembre :

8.30 — Inscription.
9.15 — Bienvenue aux délégués. W. BONIN (Montréal).
9.20 — Introduction et position du problème. J. DELAY et P. DENIKER (Paris).

ANATOMIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

9.40 — *Le tronc cérébral et le névraxe infratentoriel dans la dyskinésie expérimentale.* M. B. CARPENTER (New-York).
10.00 — *Production expérimentale du tremblement postural.* L. POIRIER (Montréal). Discussion : F. A. METTLER (New-York).
10.35 — *Acquisitions récentes dans la physiologie du système extra-pyramidal.* R. HASSLER (Freiburg-en-Breisgau, Allemagne).
10.55 — *Activité unitaire corticale dans le tremblement expérimental.* J.-P. CORDEAU (Montréal).
11.10 — *Effets de la dénervation partielle des neurones spinaux et leur relation possible à la maladie de Parkinson.* G. STAVRAKY (London, Ont.).
11.30 — *L'apport de l'électromyographie dans l'analyse des troubles moteurs extra-pyramidaux.* F. ISCH (Strasbourg, France). Discussion : C. GAUTHIER (Montréal).
11.55 — *Biochimie des ganglions de la base et quelques résultats de recherches sur la formation de la dopamine « in vivo ».* T. L. SOURKES (Montréal).
12.10 — *Les aspects biochimiques des syndromes extrapyramidaux.* A. BARBEAU (Montréal). Discussion : A. D'IORIO (Montréal).

PHARMACOLOGIE

2.00 — *Interaction des neuroleptiques et de la sérotonine dans le système nerveux central.* D. H. TEDESCHI et coll. (Philadelphie).
2.15 — *Catatonie et catalepsie.* A. BEAULNES (Montréal).

2.35 — *Changements morphologiques produits par les neuroleptiques.* L. ROIZIN (New-York). Discussion : G. MATHIESON (Montréal).
3.00 — *Action des médicaments sur les neurones intercalaires.* R. TISLOW (Philadelphie).
3.40 — *Action des médicaments sur l'activité psycho-motrice.* S. IRWIN (Bloomfield).
3.55 — *Utilisation des nouvelles substances psychopharmacologiques pour le « screening » pharmacologique.* G. ZBINDEN (Nutley).
4.10 — *L'effet des neuroleptiques, des thymoleptiques et des stimulants du système nerveux central sur l'endothélium capillaire.* L. KATO et B. GÖZSY (Montréal).
4.20 — *Corrélation de l'activité de l'Antitrémorine et des médicaments antiparkinsoniens.*
4.40 — *Inhibition des diverses enzymes qui règlent le métabolisme cérébral des monoamines.* K. F. GEY (Bâle, Suisse).
5.05 — *Théorie sur le mécanisme d'action des neuroleptiques.* B. B. BRODIE (Bethesda).

Vendredi, le 18 novembre :

MALADIE DE PARKINSON

9.00 — *Hypothèse concernant le mécanisme d'action des neuroleptiques dans le traitement de la maladie de Parkinson.* G. C. COTZIAS et coll. (Long Island). Discussion : G. COURTOIS (Montréal).
9.20 — *Les aspects psychologique et social des parkinsoniens avant et après opération.* J.-N. FORTIN (Montréal).
9.40 — *Études psychologiques sur les effets de la chimiochirurgie des ganglions de la base.* M. RIKLAN (New-York). Discussion : R. S. SCHWAB (Boston).
10.10 — *Évaluation du traitement médical de la maladie de Parkinson.* Lewis J. DOSHAY (New-York).
10.30 — *Colloque neurochirurgical sur le substratum physiopathologique des maladies extrapyramidales et de leur traitement.* Président : P. BUCY (Chicago) ; Modérateur : C. BERTRAND (Montréal), F. ROBERT (Montréal), S. N. MARTINEZ (Montréal), A. A. WARD Jr. (Seattle), E. A. WALKER (Baltimore), B. NASHOLD (Durham), G. GUIOT (Paris), E. A. SPIEGEL (Philadelphie).

SYNDROMES EXTRA-PYRAMIDAUX ET PSYCHIATRIE CLINIQUE

2.00 — *Les neuroleptiques.* P. DENIKER (Paris).
2.30 — *Colloque sur l'efficacité clinique des neuroleptiques : se mesure-t-elle aux réactions extrapyramidales qu'ils provoquent ?* Président : M. BERTHIAUME (Montréal), J. O. COLE (Bethesda), H. D. CORNMAN (Philadelphie), F. A. FREYHAN (Farnhurst), N. S. KLINE (Orangeburg).
4.10 — *Modifications extrapyramidales de la motricité fine, une condition « sine qua non » de l'activité thérapeutique des neuroleptiques.* H. J. HAASE (Düsseldorf, Allemagne).

4.35 — *Les neuroleptiques et les réactions extrapyramidales chez l'adulte psychotique.* F. J. AYD (Baltimore). Discussion : Donald R. GUNN (New Toronto).

5.00 — *Action des neuroleptiques sur le contrôle des symptômes psychotiques.* J. M. BORDELEAU (Montréal).

Samedi, le 19 novembre :

9.00 — *Le groupe halopéridol.* J. COLLARD (Liège, Belgique). Discussion : Herman KABAT (Providence).

9.25 — *L'utilisation des neuroleptiques chez l'enfant.* L. GRATTON (Montréal).

9.45 — *L'utilisation des neuroleptiques chez les débiles mentaux.* L. J. LEVANN (Red Deer).

10.05 — *Activité thérapeutique et incidence neurologique des divers neuroleptiques : comparaisons et réflexions.* P. LAMBERT (Chambéry, France).

10.45 — *Le profil psycho-pharmacologique — Étude systématique des interrelations entre les médicaments et les traits de la personnalité.* H. E. LEHMANN (Montréal).

11.10 — *Études analytiques des processus psychophysiologiques dans la maladie de Parkinson.* David BÉLANGER (Montréal).

11.30 — *Les implications des symptômes extrapyramidaux dans le traitement de la schizophrénie.* J. DENHAM (Epsom, Angleterre).

11.50 — *La maladie de Parkinson et les phénomènes associés causés par l'administration des neuroleptiques : production, contrôle clinique et relation possible avec l'effet thérapeutique.* D. GOLDMAN (Cincinnati).

2.00 — *Théorie des changements énergétiques dans le système nerveux central.* M. OSTOW (New-York).

2.30 — *Formulations psychanalytiques des actions pharmacothérapeutiques.* H. AZIMA et G. J. SARWER-FONER (Montréal). Discussion : W. C. M. SCOTT (Montréal).

3.15 — *Colloque sur les aspects psychodynamiques des réactions extrapyramidales.* Président : G. J. SARWER-FONER (Montréal), H. C. B. DENBER (New-York), R. A. CLEGHORN (Montréal), N. W. WINKELMAN (Philadelphie), G. LORTIE (Montréal).

NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

KU-ZYME CAPSULES

Unik Medical Labs., Inc.

Composition. Chaque capsule jaune et blanche contient 30 mg d'enzyme amylolytique standardisée K-U, 6 mg d'enzyme protéolytique standardisée K-U, et 75 mg d'enzyme lipolytique standardisée K-U.

Indications. Ku-Zyme est une association bien balancée des trois enzymes digestives essentielles. L'apport d'enzymes supplémentaires peut faciliter la digestion (et la nutrition), soulager certains symptômes chez des patients âgés, chez ceux qui éprouvent de la difficulté à mastiquer, à la suite d'une intervention chirurgicale au niveau des voies digestives (gastrectomie, cholécystectomie), après certains abus de caractère social et dans d'autres cas d'indigestion due à un déséquilibre ou à une déficience enzymatique. Les affections suivantes peuvent bénéficier d'un traitement au Ku-Zyme : malaises postprandiaux, dyspepsie, flatulence, éructation, intolérance à la nourriture, brûlement d'estomac et ballonnement.

Posologie. Dose habituelle, 1 capsule, 3 fois par jour, pendant les repas.

Présentation. Flacons de 50 et 500 capsules.

X-PREP

The Purdue Frederick Company of Canada, Limited

Description. Chaque canette de ¾ once contient 161 mg de glycosides anthraquinoïdales (principes actifs concentrés de sené standardisé) en poudre au goût de cacao.

Indication. X-Prep est un cathartique puissant et doit servir seulement à la préparation de la voie intestinale avant la radiographie de l'abdomen.

Contre-indications. Là où les laxatifs ordinaires seraient contre-indiqués : doute d'appendicite et obstruction.

Administration. Mélanger le contenu de la canette dans du lait et prendre cette dose à 4 heures p.m., la journée avant la radiographie de l'abdomen ou tel que prescrit par le médecin.

Format. Canette d'une dose de ¾ d'once. *Note :* Cette quantité remplit à peu près la moitié de la canette.

PANTHO-FOAM

(Nouveau format)

Arlington Funk Laboratories,
division U.S. Vitamin Corporation of Canada

Composition. Dans un contenant aérosol, moderne, facile d'emploi, Pantho-Foam contient : hydrocortisone, 0,2% et d, Panthénol, 2%.

Cette crème non-occlusive laisse « respirer » la peau, pendant qu'elle « éteint le feu » de l'inflammation.

Usages. Procure un prompt soulagement et une cicatrisation dans les cas d'eczémas (infantile, de lichen, etc.) dermatites et prurit anal et vulvaire.

Administration. Appliquer directement sur les parties affectées et étendre doucement, 2 ou 3 fois par jour.

Présentation. Pantho-Foam contenant aérosol, 1 once et 2 onces.

DANABOL T.M. ®

Ciba Company Limited

Composition. Méthandrosténolone, nouveau composé édificateur de protéines tissulaires, se caractérisant par la rareté de ses effets secondaires. Danabol est l'agent anabolique le plus puissant à activité orale, actuellement disponible sur le marché, qui possède néanmoins une marge de sécurité maximum entre ses effets anabolisants et androgéniques.

Indications. États débiles ; états pré- et postopératoires ; brûlures graves, escarres de décubitus, traumas ; ostéoporose et algies dorso-

lombaires de la postménopause ; prévention et traitement des troubles du métabolisme protidique engendrés par les corticostéroïdes.

Posologie. Chez l'adulte, la dose moyenne est de 1 ou 2 comprimés par jour. Dans les états graves, la dose efficace est généralement de 2 à 4 comprimés par jour.

Effets secondaires. L'administration prolongée du médicament peut provoquer quelques légers symptômes de virilisation chez la femme, symptômes toutefois réversibles avec l'arrêt du traitement. Les nausées et manifestations œdémateuses ne surviennent que très rarement.

Contre-indications. Carcinome de la prostate ou lésions hépatiques graves.

Présentation. Comprimés (roses, sécables) à 5 mg ; flacons de 100 et 500.

TACARYL

Mead Johnson of Canada, Limited

Description. Tacaryl est un nouveau composé thérapeutique qui procure une action naturellement soutenue au niveau cellulaire pour combattre les accès d'allergie. Chaque comprimé strié procure huit mg de chlorhydrate de methdilazine, un dérivé synthétique de la phénothiazine. Chaque cuillerée à thé de cinq cm^3 procure 8 mg de chlorhydrate de methdilazine.

Indications. Pour le traitement des affections allergiques, telles que les allergies nasales (fièvres des foins, rhinite vasomotrice, etc.), la conjonctivite et la bronchite d'étiologie allergique, l'asthme bronchique allergique, l'urticaire, l'œdème angioneurotique.

Pour le soulagement de divers troubles de démangeaison, tels que : dermatite de contact, dermatite atopique, urticaire, pityriasis rosé, *rhus toxicodendron*, dermatite eczémateuse, prurit de l'anus et de la vulve, et la varicelle.

Administration. Pour les adultes : un comprimé (deux c. à thé de sirop) deux fois par jour. Au besoin, augmentez à trois ou quatre doses par jour. Pour les enfants : on recommande la moitié de la posologie prescrite pour les adultes.

Présentation. Comprimés striés de huit mg, bouteilles de 100. Sirop, quatre mg par cuilleré à thé de cinq cm^3, bouteilles de 16 onces liquides.

Avertissement. Tacaryl peut exhiber des propriétés activantes et par conséquent, il devra être administré avec prudence chez les patients qui ont absorbé de l'alcool, des analgésiques ou des sédatifs (surtout les barbituriques).

PANTHOJECT

(Nouvelle formule)

Arlington Funk Laboratories,
division U.S. Vitamin Corporation of Canada

Composition. Panthoject est une solution injectable d'acide pantothénique (sel de sodium) 250 mg par cm3, pour usage intramusculaire.

Usages. Pour usage intramusculaire dans la prophylaxie et le traitement postopératoire de la distension abdominale, de l'atonie intestinale et de l'iléus paralytique. Quand il est administré au stage préopératoire, et/ou immédiatement après une intervention chirurgicale intra-abdominale, l'action physiologique sûre de Panthoject procure un retour normal plus rapide de la motilité intestinale et diminue le risque de l'iléus paralytique.

Administration. Injection intramusculaire de un cm^3 (250 mg) préopératoire et/ou immédiatement après une intervention chirurgicale intra-abdominale, ou délivrance obstétricale. Répéter toutes les six heures jusqu'à ce que la motilité intestinale normale soit rétablie.

Présentation. Panthoject en vial à doses multiples de 10 cm^3, en boîte de 6.

DANABOL T.M.

Ciba Company Limited

Description. Danabol (méthandrosténolone) est une nouvelle substance anabolisante se caractérisant par la rareté de ses effets secondaires. Danabol est le plus puissant des agents anaboliques à activité orale actuellement disponibles et cependant, aux doses thérapeutiques, il est remarquablement exempt d'effets androgéniques. Restaurateur de l'organisme chez le patient amaigri, débilité, il favorise le gain pondéral par la réparation des tissus musculaires, améliore l'appétit en même temps qu'il renforce la structure osseuse et régénère l'activité.

Indications. Débilité ; états préopératoires et postopératoires ; brûlures graves, escarres de décubitus ; traumas ; ostéoporose et algies dorso-lombaires de la postménopause ; prévention et traitement des troubles du métabolisme protidique engendrés par les corticostéroïdes.

Posologie. Chez l'adulte, la dose moyenne est de un ou deux comprimés par jour. Dans les états graves, deux à quatre comprimés par jour sont généralement efficaces. En traitement prolongé, il est recommandé d'adopter une administration discontinue, une période de repos alternant avec une période de cure.

Effets secondaires. L'administration prolongée du médicament peut occasionner quelques légers symptômes de virilisation chez la femme ; ces symptômes sont toutefois réversibles avec l'arrêt du traitement. On n'observe que très rarement des nausées et de l'œdème.

Contre-indications. Carcinome de la prostate ou lésions hépatiques graves. Il convient également d'user de précautions lorsque l'on soupçonne des troubles de la fonction hépatique ; dans ce cas, il y a lieu de suivre de très près le patient en le soumettant régulièrement au test de la B.S.P. S'il y a rétention excessive, suspendre le traitement.

Présentation. Comprimés (roses, sécables) à cinq mg ; flacons de 100 et 500.

NÉO-MATUREX

Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal

Composition. La capsule renferme :

Fumarate ferreux (3 grains)	200,0 mg
Acide ascorbique	100,0 mg
Acide folique	1,67 mg
Vitamine B_{12}	10,0 mcg
Tissu stomacal desséché	200,0 mg
Extrait de foie (facteurs B naturels) équivalent à	1,0 g de foie de bœuf frais

Indications. Anémie microcytaire hypochrome ; anémies macrocytaires hyperchromes de la grossesse, de la sprue, de la stéarrhée ; anémies chroniques de nutrition.

Administration. Une capsule trois fois par jour après les repas, ou dose prescrite par le médecin.

Présentation. N° 339, en flacons de 100 et 500 capsules.

COMPRIMÉS OBETROL

Unik Medical Labs., Inc.

Composition. Chaque comprimé Obetrol à 20 mg contient en parties égales : saccharate de métamphétamine, 5 mg ; chlorhydrate de métamphétamine, 5 mg ; sulfate d'amphétamine, 5 mg ; sulfate de dextro-amphétamine 5 mg.

Indication. Contrôle de l'obésité sans diète. Les effets anorexigéniques d'Obétrol commencent environ une heure et demie après l'administration et sont beaucoup plus efficaces que ceux obtenus avec les autres amphétamines, comme le prouvent les essais cliniques. Une réduction des effets secondaires favorise chez le patient son acceptation et sa coopération.

Posologie. A dose égale, on peut administrer Obetrol à des doses plus élevées que les sels d'amphétamine ou de dextro-amphétamine seuls. La posologie d'Obetrol dépend du patient à traiter. Pour le nouveau patient qui n'a pas déjà été traité avec ce genre de médication, la dose du début est de 10 mg (½ comprimé) t.i.d., augmenter jusqu'à tolérance. Si le patient a déjà été traité, la dose initiale adulte sera de 20 mg deux fois par jour avec augmentation subséquente à trois fois par jour.

Présentation. Obétrol est présenté en comprimés striés de 20 mg, flacon de 50 et 1 000.